

**PARANEOPLASTISCHE
PARATHORMONBILDUNG**
(nach Literaturberichten)

Renate Hammerl

1977

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
im Klinikum Großhadern
komm. Direktor: Prof. Dr. H.J. Karl

PARANEOPLASTISCHE PARATHORMONBILDUNG

(nach Literaturberichten)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Renate Hammerl
aus München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H.J. Karl

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 12. 1977



INHALTSVERZEICHNISA. EINLEITUNG

- 1) Begriff des paraneoplastischen Syndroms
- 2) Thematik der Arbeit
- 3) Historischer Überblick

B. HAUPTTEIL

I. Klinisches Bild bei paraneoplastischer Parathormonbildung

- 1) Neurologische und muskuläre Störungen
 - a) Corticale und cerebelläre Störungen
 - b) Gemischte motorische und sensible Störungen
 - c) Eigentliche sensorische Neuropathie
 - d) Reine Neuropathie
- 2) Psychiatrische Störungen
- 3) Renale Symptome
- 4) Gastrointestinale Symptome
- 5) Cardiale Symptome
- 6) Biochemische Befunde
- 7) Knochenbefunde
- 8) Zeitliches Auftreten von Tumor und endokrinen Symptomen

II. Differentialdiagnose der paraneoplastischen Hypercalcaemie

III. Theorien über die Pathogenese der paraneoplastischen Hypercalcaemie

- a) Produktion und Sekretion einer calciumbindenden Substanz durch den Tumor
- b) Stimulation der Epithelkörperchen durch eine Tumorsubstanz
- c) Produktion und Sekretion einer Vitamin-D-ähnlichen Substanz
- d) Sterolproduktion durch den Tumor
- e) Veränderungen des Proteinstoffwechsels
- f) Vermehrte Sekretion von Parathormon durch Tumorzellinfiltration der Epithelkörperchen
- g) Koexistenz zweier Erkrankungen
- h) Absorption von endogenem Parathormon durch den Tumor
- i) Produktion und Sekretion einer parathormonähnlichen Substanz durch das Tumorgewebe

IV. Zusammenstellung der untersuchten Fälle nach verschiedenen Gesichtspunkten

- 1) Pathologischer Epithelkörperchenbefund
- 2) Tumorlokalisation und -histologie
- 3) Altersverteilung
- 4) Geschlechtsverteilung
- 5) Knochenbefund

V. Teste zur Differenzierung zwischen paraneoplastischer Hypercalcaemie und primärem Hyperparathyreoidismus

- 1) Anamnese
- 2) Serumphosphatase
- 3) Röntgenologischer oder histologischer Knochenbefund
- 4) Phosphatstoffwechsel
- 5) Tubuläre Phosphatrückresorption
- 6) Serumcalciumspiegel
- 7) Calciumausscheidung und tubuläre Calciumrückresorption
- 8) Chloridspiegel im Serum
- 9) Hypokaliaemische Alkalose
- 10) Cortisontest nach DENT
- 11) Renale Glucosurie beziehungsweise Glucoserückresorption

VI. Parathormonbestimmung

VII. Die kausale Pathogenese der paraneoplastischen Parathormonbildung

C. SCHLUSS

Praktische Folgerungen

D. ZUSAMMENFASSUNG



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. EINLEITUNG

1) Begriff des paraneoplastischen Syndroms

Tumore in Drüsen können excessive Anstiege der gewöhnlich produzierten Substanz zeigen. Jedoch sezernieren auch Tumore in nichtendokrinen Geweben Substanzen mit hormoneller Aktivität und verschiedene Tumore in endokrinen Drüsen produzieren Hormone einer anderen Drüse.

Die Kombination eines benignen oder malignen Neoplasmas, ausgehend vom nichtendokrinen Gewebe und mit klinischem und/oder biochemischem Beweis für die Überproduktion eines Hormons oder einer hormonähnlichen Substanz wird paraendokrines oder paraneoplastisches Syndrom genannt, das gebildete Hormon als paraneoplastisches oder ektopisches bezeichnet. Für die Einordnung unter diesen Begriff darf der Tumor keine örtlichen, strukturellen oder ontogenetischen Beziehungen zum physiologischen Bildungs-ort des Hormons besitzen. Alleinige Koinzidenz von extraendokrin lokalisiertem Tumor und Endokrinopathie reicht für die Anerkennung einer paraneoplastischen Endokrinopathie nicht aus (KRACHT).

Beweisend wären direkter beiologischer und immunologischer Hormonnachweis im Tumorgewebe sowie im zu- und abführenden Blut. Wegen der Schwierigkeit dieser Untersuchungen stützt man sich häufig auf indirekte Kriterien, wie erhöhte Hormonkonzentration im Plasma, Ausscheidung des Hormons oder seiner Metaboliten im Urin, Abnahme der Hormonkonzentration nach operativer Entfernung des Tumors mit klinischer Heilung oder Remission beziehungsweise Rückkehr der Symptome nach Tumorrezidiv (STUDER, STAUB u. WYSS).

Nach WYSS, STUDER u. STAUB gehören zum Vollbild der ektopischen Hormonbildung noch folgende Charakteristika:

1. Die Hormonsekretion aus dem Tumor folgt nicht den Gesetzen der normalen Steuerung, indem der Rückkopplungsmechanismus aufgehoben oder doch erheblich gestört ist.
2. Die Drüse, welche das vom Tumor gebildete Hormon normaler-

weise synthetisiert, stellt ihre Produktion ein.

Andererseits braucht die ektopische Hormonbildung nicht unbedingt die Gesamtneubildung eines Hormons zu bezeichnen, sondern kann auch in der Aberration eines in der normalen Drüse angelegten Syntheseweges bestehen (STUDER, STAUB u. WYSS).

In den letzten Jahren ist eine Anzahl solcher endokriner Syndrome identifiziert worden, und zwar handelt es sich um die Bildung von Polypeptid- und Proteohormonen: Erythraemie, Hypercalcaemie, Cushing-Syndrom, Hypoglykaemie, ADH-Sekretion, Pubertas praecox. Es wird zwischen uni- und plurihormonalen paraneoplastischen Endokrinopathien und Mischformen von kombinierter ortho- und ektooper Hormonbildung unterschieden.

2) Thematik

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit einer Sonderform des paraneoplastischen Syndroms, der paraendokrinen Parathormonbildung.

In Anlehnung an OMENN, ROTH u. BAKER sowie SHERWOOD et al. wurden die Fälle für diese Arbeit nach folgenden Kriterien ausgewählt:

1. Der Patient hatte

- a) Hypercalcaemie und niedrige beziehungsweise niedrignormale Phosphorwerte
- b) einen Tumor (nicht der Epithelkörperchen)
- c) keine signifikanten Knochenmetastasen (röntgenologisch und/oder autoptisch)
- d) keinen Anhalt für einen primären Hyperparathyreoidismus bei der Exploration der Epithelkörperchen (chirurgisch oder autoptisch).

2. Es zeigte sich (nicht in allen Fällen möglich)

- a) Rückkehr von Serumcalcium und -phosphor zu Normalwerten nach Behandlung des Tumors
- b) Gegenwart einer parathormonähnlichen Substanz bei verschiedenen immunologischen Untersuchungen

- c) erneutes Auftreten der Hypercalcaemie bei recidivierendem Tumor.

3) Historischer Überblick

Im Jahre 1923 beschrieb KLEMPERER das Zusammentreffen von Hypercalcaemie, Nephrocalcinose und Epithelkörperchenhyperplasie bei Mammacarcinom und meinte, der Tumor könnte eine epithelkörperchenstimulierende Substanz bilden.

BROWN berichtete 1928 über eine Patientin mit Haferzellcarcinom der Lunge und Morbus Cushing, wobei autoptisch eine Vergrößerung von Hypophyse und Nebennieren gefunden wurde. Seitdem erschienen in der Literatur viele Beispiele für paraendokrine Polypeptidaktivitäten.

MASON u. SHIELDS beschrieben 1931 ein in Schilddrüse und Epithelkörperchen metastasierendes Adenocarcinom der Mamma, das einen Hyperparathyreoidismus simulierte. Ähnliches berichteten CAYLOR u. NICKEL über einen Fall von Multiplem Myelom, bei dem allerdings die Epithelkörperchen nicht überprüft waren. Bei dem 1936 von GUTMAN und Mitarbeitern beschriebenen Fall mit Bronchialcarcinom, Hypercalcaemie und Hypophosphataemie war auffallendstes Merkmal das röntgenologische und autoptische Fehlen von Skelettmetastasen sowie autoptisch normale Epithelkörperchen. Einen Morbus Boeck mit Hypercalcaemie und fehlendem Nachweis von Metastasen fanden HARRELL u. FISHER 1939 sowie McCORT 1947.

Eine die Hypercalcaemie begleitende Hypophosphataemie brachte 1941 ALBRIGHT als ersten auf den Gedanken, daß Tumoren parathormonähnliche Substanzen produzieren könnten. Nach Bestrahlung einer Einzelmetastase des Os ileum normalisierten sich Serumcalcium und -phosphor. Im Tumormaterial konnte damals kein Parathormon gefunden werden. Auch bei dem 1948 von ALBRIGHT beschriebenen Fall eines Hypernephroms mit einer pelvinen Metastase normalisierten sich Serumcalcium und -phosphor nach Röntgenbestrahlung der Metastase.

STEWART u. BOWEN beschrieben 1952 einen "Phosphatexkretionsfaktor" im Extrakt von Epithelkörperchen (stärkste Wirkung), Milz

und Thymus. Der Bericht über einen Hyperparathyreoidismus-ähnlichen Zustand bei einem Haemangiosarkom der Leber mit normalem Befund an Knochen und drei Epithelkörperchen (das vierte wurde nicht gefunden) erschien 1953 in den CASE RECORDS of the MGH.

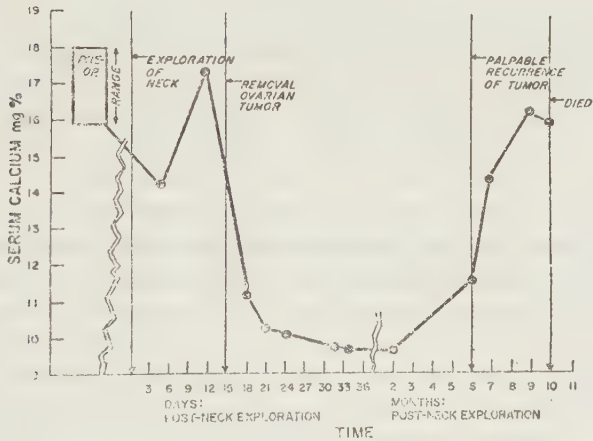
1956 wiesen CONNOR, THOMAS u. HOWARD in ihrem klassischen Report über fünf Patienten erneut auf das Vorkommen der Hypercalcaemie bei Carcinomen hin, ohne daß die Calciumerhöhung auf osteolytische Skelettmetastasen hätte zurückgeführt werden können. Bei zwei dieser Patienten normalisierte sich der Calciumspiegel nach Entfernung des Bronchialcarcinoms. Im selben Jahr publizierten PLIMPTON u. GELLHORN weitere Beobachtungen maligner Geschwülste mit Hypercalcaemie; davon zwei Fälle mit Lungencarcinom, wobei nirgends Skelettmetastasen nachgewiesen wurden. Bei zwei dieser Patienten, beide mit Nierencarcinom, zeigte sich ebenfalls eine Normalisierung des Calciumspiegels nach Resektion des Primärtumors (siehe Abb. 1).

Von FRY wurde 1962 der Begriff "Pseudohyperparathyreoidismus" für diese Fälle geprägt, den LAFFERTY 1966 in seiner Arbeit übernahm. In den letzten Jahren wurde eine große Zahl von Hyperparathyreoidismus-ähnlichen Syndromen bei Patienten mit Tumoren außerhalb der Epithelkörperchen beschrieben (SNEDECOR u. BAKER 1964; UEHLINGER 1964, 1966; SHERWOOD 1967; AZZOPARDI 1969, 1970; OMENN, ROTH u. BAKER 1969; POWELL et al. 1973).

Abbildung 1

Rückbildung der Hypercalcaemie nach Entfernung eines Ovarialtumors bei PLIMPTON u. GELLHORN.

Aus: LIPSETT et al.: Humoral syndromes associated with non-endocrine tumors.



B. HAUPTTEIL

I. Klinisches Bild bei paraneoplastischer Parathormonbildung

Im Vordergrund stehen - abgesehen von den Tumorsymptomen - die Begleitsymptome der Hypercalcaemie. Sobald der Calciumspiegel im Blut über die obere Grenze von 11 mg/100 ml (5,5 mval/l) ansteigt, kommt es in verschiedenen Organsystemen zu mehr oder weniger charakteristischen Funktionsstörungen (OTTENJANN). Diese sind abhängig vom Grad der Hypercalcaemie und ihrer Dauer. Die Ursachen der Calciumerhöhung spielen dabei für das Verteilungsmuster dieser Störungen keine Rolle; offenbar ist nur der erhöhte Calciumspiegel entscheidend (ZIEGLER, MINNE u. Mitarbeiter).

Calcium spielt eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der Stabilität und Excitabilität der Zellmembran (WILLIAMS). Die Excitabilität des Nervengewebes und die Kontraktilität von Skelett-, Herz- und glatter Muskulatur werden durch Änderungen der extrazellulären Calciumionenkonzentration verändert (MUGGIA u. HEINEMANN). Die Symptome der Hypercalcaemie sind somit wesentlich gekennzeichnet durch die Hemmung der neuromuskulären Erregbarkeit der glatten und quergestreiften Muskulatur sowie der intracerebralen Reizübertragung (UEHLINGER).

1) Neurologische und muskuläre Störungen

Dieser Formenkreis unterliegt den meisten Fehldeutungen. ALANIS u. FLANAGAN unterscheiden vier Gruppen von Abweichungen:

- a) Corticale und cerebelläre Degeneration mit Ataxie, positivem Babinski, unwillkürlichen Bewegungen, Diplopie, Nystagmus, EEG-Veränderung. Autoptische Studien haben multiple degenerative Läsionen in Cerebellum, Medulla, Dorsalwurzelregion und motorischen Zellen gezeigt.
- b) Gemischte motorische und sensible Syndrome: auffallender Muskelschwund, Schwäche, Verminderung der tiefen Sehnenreflexe und Verlust der Lage- und Vibrationssensibilität.

Elektromyographische Veränderungen wie bei Myositiden legten im Zusammenhang mit erhöhter Kreatininausscheidung im Harn den Gedanken an eine primäre Muskelfasererkrankung nahe. Der Rückgang dieser Veränderungen nach Epithelkörperchenentfernung erwies ihre Abhängigkeit von der Calciumstoffwechselstörung. Histologisch stellte ALANIS Muskelfasernekrosen fest.

- c) Eigentliche sensorische Neuropathie.
- d) Reine Neuropathie: Bei den von ALANIS beobachteten Patienten mit einer Neuropathie wurden deutliche degenerative Veränderungen unspezifischer Natur in den zurückgebildeten Muskeln gefunden. Der Verlauf dieser neurologischen und muskulären Erkrankungen war unvorhersagbar. Manche Patienten zeigten Verbesserung der Symptome nach Tumorentfernung, in den meisten Fällen waren die neurologischen Symptome jedoch unabhängig vom Fortschreiten der malignen Erkrankung verlaufen. Oft hatten die Symptome spontane Besserung gezeigt, wenn die Patienten in eine terminale Phase der Kachexie kamen.

2) Psychiatrische Störungen

Diese Störungen können solche Ausmaße annehmen, daß der Patient zuerst dem Psychiater vorgestellt wird. Nach ZIEGLER stellen sich Änderungen der Bewußtseinslage bei einem Calciumspiegel über 8 mval/l ein und müssen als Warnzeichen einer sich anbahnenden hypercalcaemischen Krise angesehen werden. THOMAS, WINDT u. GROM unterscheiden eine chronische Form mit umschriebener Stoffwechselstörung des Gehirns vom akuten exogenen Reaktionstyp mit diffuser Hirnschädigung. Das klinische Bild der ersten Form, des hirnlokalen Psychosyndroms, wird geprägt durch Veränderungen der Stimmung und der Antriebshaftigkeit, die Patienten sind gelegentlich suizidgefährdet. Bei der diffusen Form treten Bewußtseinsänderungen mit Desorientierung und Verwirrtheit im Sinne einer akuten exogenen Psychose und schließlich Somnolenz mit Übergang in Präkoma und Koma auf. Zwischen der Häufigkeit und Schwere der Symptome und dem Ausmaß der Hyper-

calcaemie ist eine eindeutige Korrelierung nachweisbar (ZIEGLER, KIND). Obwohl angenommen wird, daß die psychische Veränderung auf einer schweren allgemeinen Hirnschädigung beruht, kommt es nach Normalisierung des Calciumspiegels zu einer prompten Besserung des Zustandsbildes (ZIEGLER; PLIMPTON u. GELLHORN; SCHATTEN).

Über die Pathogenese dieser Abweichungen im nervösen System, die nach BLEULER bei nahezu jeder endokrinen Störung beobachtet werden können, existieren verschiedene Theorien. ALANIS diskutiert folgende Möglichkeiten:

- a) Produktion einer neurotoxischen Substanz durch den Tumor
- b) Autosensibilisierung gegen Tumorprotein
- c) Ernährungsdefizit infolge des malignen Tumors.

Pathogenetisch nicht geklärt ist auch das bei Hypercalcaemie beobachtete Auftreten einer Eiweißvermehrung im Liquor cerebrospinalis (ALANIS).

3) Renale Symptome

Dieser Komplex umfaßt Störungen der Nierenfunktion und des Elektrolythaushaltes. Er schließt ein eine unvollständige Wasserretention durch direkte Wirkung des Calcium auf den distalen Tubulus und Erhöhung der "free-water-clearance" (THOMAS et al.). Dies führt zu einem Bild ähnlich dem pitressinresistenten Diabetes insipidus: bereits im frühen Krankheitsverlauf nachweisbare Hyposthenurie (LABHART), quälender Durst, ADH-resistente Polyurie, Polydipsie mit Trinkmengen bis 10 Liter am Tag. Diese Erscheinung wird einer Interferenz mit ADH oder aber dem excessiven Natriumverlust zugeschrieben. Andere Störungen der proximalen und distalen Tubulusfunktion beinhalten eine Einschränkung der Ammoniakproduktion und Säureexkretion, vermehrten Natrium- und Kaliumverlust mit resultierender Hypokaliaemie, Glycosurie, Aminoacidurie, Hyperphosphaturie, verminderter Calciumclearance und Exkretion von niedermolekularem Eiweiß, einschließlich Lysozym (MUGGIA).

Die Phosphat- und Stickstoffretention und die Azidose bewirken

eine irreversible Niereninsuffizienz. Die zunächst polyurische Phase bei erhöhten Serumcalciumwerten bis etwa 8 mval/l kann bei einem weiteren Calciumanstieg über diesen Bereich in das Gegenteil umschlagen: die Oligurie mit nun progressiver Niereninsuffizienz. Auslösend oder verstärkend können eine ungenügende Flüssigkeitszufuhr und Exsikkose wirken. Dieser Zustand wird als "hypercalcaemische Krise" bezeichnet und stellt eine akute Lebensbedrohung dar (ZIEGLER). Sekundär kann es zu einer Abnahme des Serumcalciumspiegels kommen. Es werden mit der Entwicklung des Nierenversagens Calciumablagerungen in den Nieren mit Verdickung und Calcifizierung der proximalen Tubuli, Blutgefäße, Endocard, Magenmucosa und Alveolarsepten beobachtet.

Zu den Nebenfunden zählt die hypokaliaemische Alkalose, die auf die gesteigerte Ausscheidung von Säure durch die Niere sowie auf eine gesteigerte Verfügbarkeit der Pufferkapazität des Skeletts aufgrund einer Knochendestruktion oder eines vermehrten Knochenumbaus zurückgeführt wird. Auch beim Erbrechen gehen Säurevalenzen verloren. Seltener findet sich eine metabolische Azidose, besonders wenn die Niereninsuffizienz im Vordergrund steht. Ob die Hypertonie, die gelegentlich bei der Hypercalcaemie beobachtet wird, auf die renale Funktionseinschränkung bezogen werden kann oder auf den Effekt von Calcium auf die glatte Muskulatur der Blutgefäße, ist unklar (MUGGIA).

4) Gastrointestinale Symptome

Die gastrointestinale Symptomatik des Hypercalcaemiesyndroms umfaßt verhältnismäßig unspezifische Erscheinungen, die jedoch regelmäßig wiederkehren: Inappetenz, Völlegefühl, Übelkeit, unmotivierter periodisch recidivierender Brechanfälle mit Säureverlust, vermehrte Magensäureproduktion, schmerzhafter Meteorismus und Obstipation. Diese Störungen sind erklärbar durch die Abhängigkeit der sekretorischen Aktivität von endokrinen und exokrinen Drüsen von der Calciumkonzentration sowie durch die infolge der Hypercalcaemie bestehende Magen-Darm-Atonie. Sie können unter dem Bild eines akuten Abdomens verlaufen, besonders bei gleichzeitigem Bestehen eines Ulcus ventriculi oder duodeni,

was zum Beispiel beim primären Hyperparathyreoidismus in 10 bis 20% aller Patienten der Fall ist (OTTENJANN). Die intestinale Calciumresorption ist erhöht. Die Magengeschwüre beruhen auf einer Steigerung der basalen Sekretionsrate durch Calcium (OMENN, MOOLTEN). Eine wichtige Rolle spielt Calcium auch als Cofaktor von Enzymen, zum Beispiel des Pankreas und des Gerinnungssystems (MUGGIA).

5) Cardiale Symptome

Eine Verkürzung der QT-Zeit gilt als typisches cardiales Symptom der Hypercalcaemie, findet sich jedoch nicht immer in erkennbarer Ausprägung. Gerade bei ausgeprägten Hypercalcaemien verwischen häufig Rhythmusstörungen, besonders Tachycardien und Extrasystolien, das Bild; hinzu kommen die Auswirkungen der Hypokaliaemie. Brauchbarer als das QT-Intervall sind die Konfiguration der ST-Strecke und der T-Welle. Es findet sich eine Senkung der ST-Strecke sowie eine Verbreiterung der T-Welle mit Abgang der T-Welle aus dem abfallenden Schenkel von R, was diesem EKG-Abschnitt ein dachartiges Aussehen gibt (MUGGIA, OTTENJANN, siehe Abb. 2).

6) Biochemische Befunde

Typische biochemische Befunde sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Der Serumcalciumspiegel lag in ca. 54% der Fälle über 14,5mg% (normal: 9,0 - 10,5 mg%). Die höchsten Werte wurden bei zwei Patienten mit 20,2 mg% angegeben (KELLER et al., UEHLINGER). Der höchste in der vorliegenden Literatur beschriebene Wert lag bei 22,5 mg% (STONE et al.), wurde wegen des Vorhandenseins von Knochenmetastasen jedoch nicht in unsere Tabelle aufgenommen.

Abbildung 2

Charakteristische EKG-Veränderungen bei einem 58-jährigen Mann mit Hypercalcaemie bei Bronchialcarcinom.

Aus: MUGGIA u. HEINEMANN: Hypercalcemia associated with neoplastic disease.

mg% Calcium	n	13,8	14,9
-------------	---	------	------



Abt. I



Abt. II



Abt. III

Der Serumphosphorspiegel lag bei ca. 41% der Fälle unter 3 mg% (bei einem Normalwert von 3 - 3,5 mg%). Der niedrigste Wert wurde von SHERWOOD mit 1,2 mg% angegeben. Normale Phosphorspiegel werden aber selbst bei nachgewiesenem primärem Hyperparathyreoidismus nicht selten beobachtet.

Die Bestimmung der Urinexkretion von Calcium (durch Sulkowitsch-Test oder besser durch quantitative Untersuchung des 24-Stunden-Urins) zeigt häufig eine Hypercalciurie. Diese kann dem Serumcalciumanstieg vorausgehen (MUGGIA). Die Calciumausscheidung war bei 40 unserer Patienten angegeben und davon bei 29 erhöht. Einzelne Fälle zeigten darüber hinaus eine Hyperphosphaturie. Die Phosphatclearance ist erhöht, die tubuläre Phosphatrückresorption vermindert (HALLAUER et al., SAMUELSSON u. WERNER). Diese Phosphatausscheidungsstörung kommt jedoch nicht ausschließlich als Folge einer Parathormoneinwirkung vor (UEHLINGER, SCHMUZIGER u. FLURY). SCHMUZIGER u. FLURY führten die Hyperphosphaturie bei zwei ihrer Patienten auf die bestehende Niereninsuffizienz, bei einem Patienten möglicherweise auf die vorangegangene Prednisontherapie zurück. Sie diskutierten daneben auch eine parathormonähnliche Wirkung der Tumor-Stoffwechselprodukte (wie früher auch PLIMPTON und GELLHORN) beziehungsweise eine unspezifische phosphaturische Wirkung zerfallenden Gewebes (ähnlich STEWART u. BOWEN).

Die alkalische Phosphatase ist normal bis leicht erhöht, LAFFERTY fand bei ca. 50% der beschriebenen Fälle sehr hohe Phosphatasewerte (bis 16 King-Armstrong-Einheiten), ohne Nachweis von Knochenmetastasen. Da solch hohe Werte jedoch selbst bei primärem Hyperparathyreoidismus selten beobachtet werden, liegt der Verdacht auf eine unentdeckte Metastasierung nahe. Ohne Lebermetastasen lag keine Phosphatase über 13 King-Armstrong-Einheiten.

Die Blutsenkung ist häufig stark beschleunigt und deutet auf entzündliche Prozesse hin (PLIMPTON u. GELLHORN; LAMBERG et al.; TREMBLAY u. ANSELL; THOMAS et al.).

Serumelektrophoretisch zeigt sich eine Verschiebung der Fraktionen zugunsten der α - und β -Globuline; darüber hinaus liegt häufig auch eine deutliche Hyperglobulinaemie bei Hypoalbuminaemie vor (ABOUAV, SNEDECOR u. BAKER; TURKINGTON et al.).

Der nicht-proteingebundene Stickstoff liegt im Normbereich und steigt gelegentlich erst terminal als Ausdruck einer beginnenden Niereninsuffizienz an (GOLDBERG et al.; THOMAS).

Tab. 1 Typische biochemische Befunde

Autor	Jahr	Al- ter	Ge- schlecht	Tumor	Serumwerte				Urinexkr. mg/24 h Ca	Metastasen	Epithelk.	Parathormon	Ca-Normalisierg. n. Therapie	Rezidiv
					mg/100 ml Ca	PO ₄	ml meq/l Cl	alk. Pase						
Mason	1931	47	w	Adenokarzinom der Mamma	17,3	4,1								
Caylor	1933	52		Mult. Myelom	19,5	3,5				ø	oB			
Albright	1941	51	m	Hypernephrom	13,5	2,6		5,5			4oB			
McCort	1947	13	w	Sarkoidose	11	3,5		6,7						
Albright,	1948	50	m	Hypernephrom	13,5	2,6		5,5			4oB	ø		
Reifenstein														
MGH	1953			Hämangiosarkom Leber	15,6	3,4	98	4,8	310	ø	3oB			
Anderson	1954	36	m	Sarkoidose	13	3,8		8,1		ø				
Connor	1956	69	m	Bronchialca						ø				
		62	m	Bronchialca						ø				
McGeown	1956	46	w	Mult. Myelom	19,1	3,2		10		ø	4oB			
Plimpton	1956	48	w	Adenokarzinom	17,8	2,1				ø	3oB			
				Ovar										
	49		m	Nierenkarzinom (clear cell)	14,1	2,6		14,4		ø				
	47		m	- " -	13	2,3		14,5		ø				
	73		m	Nierenkarzinom	14,8	2,7		5		ø	oB			

Autor	Jahr	Al- ter	Ge- schlecht	Tumor	Serumwerte				Urinexkr.		Metastasen	Epithelk.	Parathormon	Ca-Normalis- ierungstherapie	Rezidiv
					mg/100 ml Ca	PO ₄	ml Cl	alk. mg/24 h Pase	Ca						
Plimpton	1956	67	m	Hypernephrom	13,5	3,4	103		17,6		ø	oB			
		69	w	Endometriumca (Rezidiv)	19,6	2,0			6,2		(+)	4oB			
	53	w	Anaplast.Ca Uterus-Rezid.?	15,1	3,6			6,2		ø	oB		ø		
	50	w	Hodgkin	13,4	2,8	91		5,3	294	1	oB		+		
	76	w	Bronchialca undif.	16,9	2,9				275	ø	oB		ø		
Harrell	1939	59	m	Plattenep.Lunge	16,9	2,6			4,2		ø	?		ø	
		23	w	Sarkoidose	11,1	3,8			0		ø				
	22	m	Sarkoidose	12,8	2,5			4,9							
	27	w	Sarkoidose	14,2	3,0			8,5							
	27	w	Sarkoidose	11,2	3,3			4,4							
	37	m	Sarkoidose	14,8	3,6			7,4							
	31	w	Sarkoidose	12,6	3,8			7,3							
	66	m	Plattenep.Ca Lunge	13,6	2,6			2,6	13,6 mg%	ø	(+)				
	1958	72	w	Vulvaca anapl.	17	1,7			4,5	720 mg%	ø	4oB		+	
	1959	46	w	hypernephro.Ovartu	16,3	2,8			5,9		ø			+	
1959	63	m	Nierenca (clearc.)	11,4	2,0			2,4		ø			+		
Gold	1959	49	m	Bronchialca	17,4	3,0			18,3		ø	oB		+	
Lukas	1960	49	m	Abd.Carcinose	18	2,2	100		20		ø	oB			
Myers	1960	59	m	Lunge	15,2	2,2			14,1		ø				
		33	w	Cervix	15,5	2,7			11,7		ø				

Autor	Jahr	Al- ter	Ge- schlecht	Tumor	Serumwerte				Urinxkr.		Metastasen	Epithelk.	Parathormon	Ca-Normali- sterung n.	Therapie	Rezidiv
					mg/100 ml	Ca	PO ₄	Cl	alk. mg/24 h	Pase						

Borm	1961	44	m	Hypernephrom	14	2,3			12	550	+	oB		+		
MGH	1961	75	w	Nierenkarzinom	12,8	3,7	101		3,8	89 meq	ø	oB		+		
Magenat	1961	50	w	Adenoca Pankreas	8,0	2,3			15	11,6 meq/l	ø	oB				
Lamberg	1964	42	m	Nierenkarzinom	13,6	2,6			95	587	1			ø		
Hodgkinson	1964	59	w	Nierenkarzinom	16,3	3,7	105		15		ø			+		
Uehlinger	1966	63	w	Pflasterzellica	19	3,0			24		ø	(+)				
				Lunge												
Carey	1962	78	m	Bronchialca	17		102			+	ø	oB		ø		
David	1962	64	w	Bronchialca	16,3	2,1			8	+	+	?		ø		
		57	m	Nierenzellca	12,6	2,9			6,1		ø					
Fry	1962	73	m	Bronchialca	15	2,5	100			700	ø	?		ø		
				(Plattenep.)												
Massaro	1962	48	m	Pl.Ep.Ca Lunge	20	3,4			7,3		1	(+)				
Loebel	1962	62	w	Epidermoidca Blase	16	4,3	84		2,6		ø	2oB				
Bürki	1963	64	m	hyperneph. Nie- renca.	8,2	1,6	103		55	590	ø	4oB		+		
Gordon	1963	58	m	Hypernephrom	14,8	4			22		ø					
Lafferty	1963	61	m	Bronchialca	15	2,5					ø	4oB		+		
Moses	1963	58	w	Hodgkin	12,9	1,6			5,4		ø	?				
Ottenjann	1963	66	m	Pancoast-Tu	18	2,4	91		2,6		1			+		

Autor	Jahr	Al- ter	Ge- schlecht	Tumor	Serumwerte			Urinexkr. mg/24 h Ca	Metastasen	Epithelk.	Parathormon	Ca-Normali- sierung. n.	Rezidiv Therapie
					mg/100 ml Ca	PO ₄ Cl	alk. Pase						
Samuelsson	1963	52	m	Cholangioca	13	2,2	9,9	400	Ø	?		+	
	1964	75	m	Schädel Pl.Ep.Ca	17	2,4	124	5,8		(+)	0,54/ g Tu	+	
Dent	1964	37	w	Cervixkarzinom	14,4	2,9	19	603	Ø	+		(+)	
Goldberg	1964	61	w	Adenoca Niere	18	2,6	103	3,7	94	Ø	4oB	+	
	1964	14	m	ak.myel.Leukämie	18,7	3,8	3,8						+
Snedecor	1964	50	m	Epidermoidca	17	1,9	15,8		Ø	4oB		Ø	
		52	w	Pankreasadenoca	14,8	2,0	18		Ø	4oB		+	
		51	m	Lymphosarkom	15,2	3,6	14,1		Ø	4oB		Ø	
		64	m	Bronchialca (oat)	13,5	2,1	15		1	oB			
Svane	1964	67	w	Blasenca	19,1	1,6			Ø	oB		+	
	1964			Nierenzellca	15,4		6,2			?	13		
Tashjian				Pankreas	17		-			oB	6		
				Nierenzellca	14		-			oB	11		
				Lunge	15,4		3,5			?	2		
				Colon	18,6		16,5			oB	6		
Tremblay	1964	31	m	Nierenzellca	14,2	1,7	12,9	Ø	Ø	?		Ø	
Uehlinger	1964	54	m	Gallengangsc	13,7	1,7			Ø	oB			
		63	w	Pl.Ep.Ca Lunge	20,2	3,0	4,0		Ø	(+)			
		68	w	Adenoca Pankreas	16,6	2,6	40,8	450	Ø	+			

Serumwerte

mg/100 ml meq/l

Ca PO₄ Cl

alk. Pase

Urinexkr.
mg/24 h
Ca

Al- Jahr	Ge- schlecht	Tumor	31 Pat. prim Hpt. 28 andere Hyperc.	mg/100 ml meq/l	alk. Pase	Urinexkr. mg/24 h Ca	Metastasen Epithelk. Parathormon Ca-Normal- stereg. n. Therapie Rezidiv
1964							
1965	50	m	Pl.Ep.Ca Lunge	16,6 2,5 87,8	5 SE	1	+
1965	64	m	Nierenzellca	15 4,5 96	5	Ø	13
1965	54	m	undiff.Lungen- epitheliom	12,5 3,2 106	2,7	Ø	Ø
1965	56	w	Uterusca	18,8 2,3	1,8	Ø	?
1965	48	m	Nierenzellca	14 3	7,3	1	oB +
1965	66	m	Pl.Ep.Ca Lunge	15,3 2,7	9	Ø	+
1965	23	m	prim.Hepatom	20,2 4,4	98	Ø	4oB
1966	64	w	lymphat.Leukämie	15,3 4,4	8	Ø	oB
1966	69	w	Leukämie	14,5 4,8	51	Ø	Inf.
1966	55	m	Nierenadenoca	12,5 2,3	39	Ø	+
1966	48	m	Pl.Ep.Ca Lunge	15,1 3,2	90	Ø	+
1967	66	m	Pl.Ep.Ca Lunge	13,8 1,9	21,7	Ø	+
1967	62	w	Ovarialca	17,5 3	34	Ø	+
1967	52	m	anapl.Ca Parotis	20 4		Ø	oB
1967	28	w	Adenoca Niere	15,8 1,2		Ø	oB 8,93
1967	64	m	Pl.Ep.Ca Lunge	13,5 3,2		Ø	oB 6,0
1967	70	m	Pl.Ep.Ca Lunge	14,8 1,9		Ø	oB 4,1
1967	59	m	Pl.Ep.Ca Lunge	13,7 2,5		1	oB 1,85
1967						Ø	oB 0,84

Autor	Jahr	Alter	Ge- schlecht	Tumor	Serumwerte			Urinexkr.	Metastasen	Epithelk.	Parathormon	Ca-Normali- sierung.	Therapie	Rezidiv
					mg/100 ml	Ca	PO ₄	alk. Pase						
Sherwood	1967	44	m	Reticulumzell- sarkom der Milz	17,6	2,4			+	oB 0,77				
		66	m	Lunge	14,3	3,3			+	oB 0,75				
		47	m	Pl.Ep.Ca Lunge	14,2	2,9			+	?	ø			
		54	m	Pl.Ep.Ca Lunge	17,7	4,1			ø	oB ø	ø			
		60	m	Pl.Ep.Ca Oesoph.	14,8	3,2			ø	oB ø	ø			
		63	m	Pl.Ep.Ca Lunge	17,4	1,5			ø	oB ø	ø			
		47	m	Hypernephrom	13,5	3,6			ø	+	ø			
Strickland		71	m	Adenoca Lunge	12,8	1,9			+	(+) ø				
	1967	54	w	anapl.Lungenca	16,9	1,9	94	11	ø	?		+		
Gordan	1967	67	m	Adenoca Lunge	14,2	3,8	86,5	2 SE	50			+		
		70	m	Bronchialca (large cell)	9,3	1,3		14		3oB				
Azzopardi		68	w	Adenoca Lunge	6,1	1,6		10		1oB				
		68	w	Pleomorph.Ade- noca	6,1	1,6		38		4oB				
		58	m	Pl.Ep.Ca	7,1	1,3		13		2oB		+		
		62	m	Pl.Ep.Ca	7,6	1,0		30		4oB				
		66	m	Pleomorph.Pl.Ep.	7,2	1,2		17		ø 4oB				
		76	w	- " -	7,7	1,3		9		4oB		+		
		71	m	- " -	7,1	1,0		16		2oB				

Autor	Jahr	Al- ter	Ge- schlecht	Tumor	Serumwerte				Urinexkr. mg/24 h Ca	Metastasen	Epithelk.	Parathormon	Ca-Normal- serg. n.	Rezidiv
					mg/100 ml Ca	PO ₄	Cl	alk. Pase						
Benvenuti	1969	58	w	Ak. Leukämie u. Retikulumzell- sark.	18,9	4,8	101	n		Ø	3oB	Ø	Ø	+
Camus	1969	54	w	Ak. Leukämie u. Lymphosarkom	17	5,7	104	19		Ø			+	
Dean	1969	47	w	Colonca Pl. Ep. Ca Niere	13,4			1,9		Ø			+	
					15,5	2,4	97		270		3oB 1+		+	
Omenn	1969	41	m	Nierenzellca	11	2,7							+	
				Pl. Ep. Ca Lunge	14,2	3,0							+	
				- " -	13,1	2,4								
				Adenoca Pankreas	13,2	2,7								
				undiff. Ovarialca	16,3	2,4								
				Vulvacarzinom	14,9	2,9								
				Epidermoidca	15,2	2,3								
				Colon	17,8	2,5								
Azzopardi	1970	79	m	Pl. Ep. Ca	8,6	1,8								
				Oat cell	6,1	1,6								
				Adenozell	5,9	1,9								
				unklass.	9,3	1,3								
					9,6	1,7								
					7,1	1,3								

Autor	Jahr	Al- ter	Ge- schlecht	Tumor	Serumwerte			alk. Pase	mg/24 h Ca	Urinexkr.	Metastasen	Epithelk.	Parathormon	Ca-Normali- sierung. n.	Therapie	Rezidiv
					mg/100 ml Ca	PO ₄	Cl									
Azzopardi	1970				6	2										
					6,4	2,1										
					5,8	2,1										
					8,1	1,7										
					7,2	1,2										
Buckle	1970	58	w	Adenoca Niere	13,2	2,9		28	300		Ø		+	+		
Knill-Jones	1970	56	m	Prim.Hepatom	17,6	1,4		20	1180		Ø		+	+		
Transbol	1970	57	m	Oatcellca Pankreas	7	3,3		71			Ø	oB				
Ferency	1971	57	w	Mesonephrom Ovar	15,7	2,3		14			Ø			+		
Lohrenz	1971	73	w	mal.Lymphom	16,5	4,5		-			Ø		+			
	66		m	Reticulumsarkom	12,9	4,6		-			Ø		+	+		
	73		m	Nierenzellca	11	2,9		11,4			Ø		+	+		
	63		m	mal.Lymphom	15	3		-			Ø		+	+		
Omenn	1971	2	m	Hepatoblastom	+	↓							+			
	7		m	anaplast.Hodenca	12	↓			↑		Ø					
Neiman	1972	13	m	undiff.Leukämie	12,9	2,6		3			Ø	oB	+	Ø		
Blair	1973	66	m	Hypernephrom	11,6	2,3		57					+	+		
Hartmann	1973	61	m	Sarkoidose	6	2,3	n	231				3oB		+		

Autor	Jahr	Al- ter	Ge- schlecht	Tumor	Serumwerte				alk.	Urinxkr.		Metastasen	Epithelk.	Parathormon	Ca-Normali- sierung, n. Therapie	Rezidiv
					mg/100 ml	PO ₄	Cl	meq/l		mg/24 h	Ca					
Powell	1973	54	m	Pl.Ep.Ca Lunge	15	3,3	90	3,7	610			Ø	oB			
		62	m	undiff.Lungenca	14	2,7						Ø				
		56	m	Pl.Ep.Ca Lunge	13	2,7	96					Ø			+	+
		67	m	- " -	15,5	3,2	n	2,4	120			Ø			+	+
		54	w	Nierenzellca	13,1	2,5	n	4	250			Ø			+	+
		60	m	- " -	13,2	2,4	n	4,7				Ø			+	
		34	w	undiff.Ovarialca	16,5	3,2		160				Ø			+	+
		66	w	clearcellca Ovar	12,7	2,8	n	10,2				Ø			+	+
		67	m	undiff.Pankreasca	13,9	3,1	107	6,3				Ø	oB		+	+
		67	m	Reticulumzellsark.	14,8	3,4	n	3	900			Ø	oB		+	+
Singer	1973	57	m	- " -	14,8							Ø	oB	Ø	+	+
Grajower	1976	80	m	Oesophagusca	11,6	2,3	106	205				Ø	oB	+		
Zidar	1976	25	m	ak.myelobl.Leuk.	12,3	2,2							oB	+	+	+
Ziegler	1976	61	w	Ovarialca	11	n						Ø	oB	+		

Eine Anaemie mit Haemoglobinwerten um 9 g% findet sich relativ häufig (PLIMPTON u. GELLHORN; MGH; STONE et al.; GOLDBERG et al.; BUCKLE et al.).

Ein häufig auftretender Befund ist die hypokaliaemische Alkalose, die trotz geringer Ausprägung den Allgemeinzustand der Patienten deutlich beeinträchtigen kann (MGH; GOLDBERG et al.; TASHJIAN et al.; AZZOPARDI u. WHITTAKER; TREMBLAY). GAULT u. KINSELLA waren demgegenüber der Meinung, daß eine metabolische Azidose die paraendokrine Hypercalcaemie begleite, ebenso O'GRADY.

7) Knochenbefunde

Unter dem Einfluß von Parathormon wird eine gesteigerte Osteozyten- und Osteoblastenaktivität beobachtet (GOLDBERG et al.). Eine Folge davon ist die vermehrte Ausschwemmung von Calcium und Phosphor in das Serum und in den extrazellulären Raum, außerdem die Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Am Skelett ist mit kinetischen Methoden ein erhöhter Calcium- und Phosphatumsatz feststellbar.

8) Zeitliches Auftreten von Tumor und endokrinen Symptomen

Die zeitliche Korrelation zwischen erstem Auftreten der Symptome des Tumors und der Hypercalcaemie ist sehr unterschiedlich. Bei etwa einem Drittel der Fälle wurde der Tumor vor dem Auftreten der Hypercalcaemie röntgenologisch und bioptisch diagnostiziert. Bei einigen Patienten wurden Tumor und Endokrinopathie gleichzeitig beobachtet. In etwa der Hälfte der Fälle konnte erst nach der Obduktion die Verdachtsdiagnose einer paraneoplastischen Endokrinopathie bestätigt werden (MGH; KELLER; THOMAS et al.).

Frühes Erkennen der Hypercalcaemie ist wichtig, um der Entwicklung der Verschlechterung und des Nierenversagens vorzubeugen. Das Einsetzen der Symptome kann schleichend sein oder akut. Engmaschige Kontrollen der Serumcalciumwerte sollten erfolgen bei

verdächtigen Symptomen oder bei bekannten Knochenmetastasen.

II. Differentialdiagnose der paraneoplastischen Hypercalcaemie

Beim Erwachsenen müssen bei der Differentialdiagnostik der paraneoplastischen Hypercalcaemie folgende Erkrankungen ausgeschlossen werden:

Multipl. Myelom, Berylliose, Morbus Paget, Sarkoidose, Thyreotoxikose, Vitamin-D-Intoxikation, Milch-Alkali-Syndrom (Burnett-Syndrom), akute Osteoporose durch Inaktivität, Skelettmetastasen, Laborfehler sowie ein Primärer Hyperparathyreoidismus (THOMAS et al.; FREY; SIEGENTHALER). Abbildung 3 zeigt eine Gegenüberstellung der wichtigsten Befunde beim primären Hyperparathyreoidismus und beim paraneoplastischen Hypercalcaemiesyndrom.

Abbildung 3

Paraneoplastisches Hypercalcaemiesyndrom: Differentialdiagnose zum primären Hyperparathyreoidismus.

Aus: THOMAS, WINDT u. GROM: Haematologische und endokrine Formen des paraneoplastischen Syndroms.

Tab. 25. Paraneoplastisches Hyperkalzämiesyndrom: Differentialdiagnose zum primären Hyperparathyreoidismus.

	Primärer Hyperparathyreoidismus	Paraneoplastische Hyperkalzämie
Verlauf	allmählich chronisch benigne	rapid, progressiv maligne
Neophrokalzinose	++	+
Nephrolithiasis	++	+
Bandkeratitis	++	+
Serumcalcium 14 mg%	+	++
Serumphosphat	normal	erniedrigt
Hypokaliämische Alkalose	-	++
Alkalische Phosphatase	normal	leicht erhöht
NPM	erhöht	normal, meist nur terminal erhöht
Nebenschilddrüsen	hyperplastisch	normal/atrophisch
Ostitis fibrosa	++	-
Progressive Gewichtsabnahme	-	+++
Cortisonetest	+	+

Erläuterungen zur Tabelle: +++ sehr häufig, ++ häufig, + selten.

III. Theorien über die Pathogenese der paraneoplastischen Hypercalcaemie

Bei den hier beschriebenen Fällen wurden röntgenologisch und autopsisch keine (oder unwesentliche) Knochenmetastasen gefunden. Die Annahme, daß Metastasen im Knochen der Beobachtung entgehen, ist zumindest in den Fällen nicht zu halten, in denen rapide Normalisierung des Serumcalciumspiegels sowie der klinischen Zeichen der Hypercalcaemie der Tumorentfernung folgte (CONNOR et al.; PLIMPTON u. GELLHORN; TURKINGTON et al.; ABOUAV et al.; TREMBLEY u. ANSELL; STONE et al.; SVANE; THOMSON; GRIMES). Allerdings wandte LOEBEL ein, daß sich die Metastasen mancher Tumoren auch nach Tumorentfernung zurückbilden. Die Wiederkehr des Tumors kann vergesellschaftet sein mit einer Rückkehr der Endokrinopathie.

Zur Pathogenese der ohne osteolytische Skelettmetastasen auftretenden paraneoplastischen Hypercalcaemien wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt, wobei dem begleitenden, nicht den Epithelkörperchen entspringenden Tumor kausale Bedeutung beigemessen wird.

a) Produktion und Sekretion einer vermehrt calciumbindenden Substanz durch den Tumor

Nach PLIMPTON u. GELLHORN sowie MAGNENAT könnte der Tumor eine Substanz bilden, die Calcium bindet und in exzessiven Mengen ins Plasma transportiert. Eine solche Substanz ist jedoch nie identifiziert worden. Sie erscheint nicht in den gewöhnlichen Fraktionen der Plasmaproteine oder der Elektrophorese. Der Versuch, ein zirkulierendes Mucopolysaccharid zu isolieren, das Calcium binden könnte, war ebenso erfolglos wie die Suche nach einem calciumbindenden Lipid oder Cephalin, das in adäquaten Mengen die beobachteten Abnormalitäten erklären könnte. Im übrigen erscheint dieser pathogenetische Mechanismus unwahrscheinlich im Hinblick auf den normalen prozentualen Anteil des ionisierten Calcium (PLIMPTON u. GELLHORN; MGH; MASSARO u. OWEN; LIPSETT), sowie auf das häufige Zusammentreffen von Hypercalcaemie und

Hypophosphataemie (THOMSON).

- b) Stimulation der Epithelkörperchen durch eine Substanz, die die Sekretion exzessiver Mengen endogenen Parathormons bewirkt

Diese Theorie wurde erstmals 1923 von KLEMPERER erwogen. Für sie spricht nach SNEDECOR u. BAKER sowie STRICKLAND et al. der Abfall des Serumcalciumspiegels nach subtotaler Epithelkörperchenentfernung sowie die von verschiedenen Autoren zumindest gelegentlich gefundene Hyperplasie der Drüsen (TREMBLAY u. ANSELL; MASSARO; KRANE; STONE et al.). UEHLINGER fand bei 10 Fällen sogar stets eine gewisse Hyperplasie der Epithelkörperchen. Meist wurden jedoch normale oder kleine Epithelkörperchen gefunden, wie KELLER et al.; PLIMPTON u. GELLHORN; MGH; GOLDBERG u. TASHJIAN sowie AZZOPARDI u. WHITTAKER beschrieben. Allerdings schließen diese Befunde eine Zellhyperplasie nicht aus. HELLSTRÖM sah die Konstellation eines Carcinoms mit vergrößerten Epithelkörperchen als zufällige Koexistenz zweier verschiedener pathologischer Erscheinungen an und diskutierte keine mögliche Beziehung zwischen beiden.

- c) Produktion und Sekretion einer Vitamin-D-ähnlichen Substanz durch den Tumor; beziehungsweise einer Substanz, die die Empfindlichkeit auf Vitamin D in Bezug auf die enterale Calciumresorption erhöht

Die Vitamin-D-ähnliche Wirkung könnte eine exzessive Absorption von Calcium aus dem Gastrointestinaltrakt bewirken oder eine direkte Wirkung auf den Knochen ausüben, sogar ohne exogene Calciumzufuhr. BÜRKI et al. fanden beim biologischen Test an der rachitischen Ratte eine um das Vierfache der Norm gesteigerte Vitamin-D-ähnliche Aktivität im Serum und eine deutliche Aktivität im Tumorgewebe eines Patienten mit Hypernephrom und paraneoplastischer Hypercalcaemie. Die Hypophosphataemie kann durch die renale Wirkung einer Vitamin-D-ähnlichen Substanz erklärt werden (ähnlich der Wirkung bei der Vitamin-D-Intoxikation: HENNEMANN et al.; PLIMPTON u. GELLHORN). Auch die gelegentliche Reaktion auf Steroidbehand-

lung würde diese Theorie unterstützen, da die Glucocorticoide als Vitamin-D-Antagonisten die durch Vitamin D geförderte enterale Calciumresorption hemmen (THOMSON; UEHLINGER; BÜRKI; THOMAS et al.). ERSLEV berichtete, daß insbesondere Mammatumore 7-Dehydrocholesterol bilden könnten, das ebenfalls eine Hypercalcaemie verursachen kann und als Provitamin D bezeichnet wird.

STONE, PLIMPTON u. GELLHORN wiesen in Balance-Studien jedoch nach, daß die enterale Calciumabsorption normal ist, FERENCZY fand normale Vitamin-D-Serumwerte.

Der Abfall des Serumcalciumspiegels zu Normalwerten innerhalb von 4 Tagen nach erfolgreicher Behandlung des verursachenden Neoplasmas spricht ebenfalls gegen die Produktion einer relativ lang wirkenden Substanz wie Vitamin D, die HOWARD et al. als "cumulative Droge" bezeichneten. Die Geschwindigkeit der Rückbildung der Hypercalcaemie nach Entfernung und/oder Bestrahlung des Tumors entspricht mehr derjenigen nach Entfernung eines Epithelkörperchenadenoms als der nach einer Vitamin-D-Vergiftung (STRICKLAND). Ähnliches gilt für die Theorie einer Übersensibilität gegen Vitamin D durch eine Tumorsubstanz (ANDERSON u. DENT).

d) Sterolproduktion durch den Tumor

Diese These wurde von RICE postuliert, der die begleitende Hypophosphataemie als Reaktion auf die kontinuierliche Hypercalcaemie zurückführte.

e) Veränderungen des Proteinstoffwechsels

Die hohen metabolischen Anforderungen, die mit dem wachsenden Tumor verbunden sind, gehen einher mit wachsender Gewebeerstörung mit resultierender Hyperproteinaemie, und nicht-ionisiertes Calcium wird an dieses erhöhte Serumprotein gebunden (CAREY). Darauf führten RAWSON u. SUNDERMANN die Hypercalcaemie beim Multiplen Myelom zurück; andere Autoren fanden diese Beziehung nicht (GUTMAN u. GUTMAN; JAFFE u. BODANSKY).

- f) Vermehrte Sekretion von Parathormon durch Infiltration der Epithelkörperchen mit Tumorzellen

SCHWARZ et al. berichteten über einen Fall von Hypercalcaemie bei akuter Leukaemie mit begleitender Hypercalciurie, erhöhter alkalischer Phosphatase und osteoklastischen Arrosionen der Knochenbälkchen, bei dem sich histologisch eine ausgeprägte Infiltration der Epithelkörperchen mit Tumorzellen fand. Hierdurch war offenbar eine Stimulation der Parathormonsekretion erfolgt. Auch bei früheren Untersuchungen hatten einige Autoren bereits Nekrosen in den Epithelkörperchen ihrer an Hypercalcaemie verstorbenen Patienten beobachtet. BROWN berichtete über eine tödliche parathyreotoxische Krise nach Palpation eines Epithelkörperchenadenoms. SCHWARZ zog daraus den Schluß, daß in den Nebenschilddrüsen eine relativ große Menge Parathormon vorrätig sein muß, die unter besonderen Bedingungen rasch ausgeschüttet werden kann, zum Beispiel auch bei Infiltration durch Tumorzellen. Als zweite Möglichkeit erörterte er die Beeinflussung des Rückkopplungsmechanismus der Drüsen durch die Zellinfiltration mit dem Ergebnis der Einstellung höherer Sollwerte des Serumcalciumspiegels. Diese Annahme erhält Unterstützung durch die Beobachtung, daß in vielen Fällen von primärem Hyperparathyreoidismus die Serumcalciumkonzentration stets auf den gleichen Wert erhöht ist.

- g) Koexistenz zweier Erkrankungen

Diese Möglichkeit kann nicht ausgeschlossen werden. So fand zum Beispiel DENT bei einem Fall mit Cervix-Carcinom und Hypercalcaemie ein diskretes Adenom der Epithelkörperchen. Der Entfernung der Drüsen folgte eine Normalisierung des Serumcalciumwertes. Auch SAMAAAN et al. beschrieben 6 Pat. mit prim. Hyperparathyreoidismus und ektop. Hormonbildung.

- h) Absorption von endogenem Parathormon durch den Tumor

GRIMES u. FISHER sowie FERENCZY u. OKAGAKI diskutierten die Möglichkeit, daß der Tumor nur als eine Art Schwamm dienen könne, der die parathormonähnlichen Peptide oder das Parat-

hormon selbst absorbieren und wieder freilassen kann. Dieser Fang-Mechanismus bleibt jedoch eine Erklärung für die kontinuierlich erhöhten Serumcalciumwerte und die persistierenden klinischen Symptome schuldig, ebenso für die postoperativ beobachteten prompten Remissionen und die Rückkehr der Hypercalcaemie nach Recidivierung des Tumors. Auch waren in den meisten Fällen keine Anzeichen für einen primären Hyperparathyreoidismus zu finden, der als Quelle für die vermehrte Hormonextraktion aus dem Plasma durch den Tumor in Frage käme.

- i) Produktion und Sekretion einer parathormonähnlichen Substanz durch den Tumor

Der promptte Abfall des Serumcalciumspiegels und die Normalisierung des Phosphorspiegels nach Entfernung des Primärtumors, wie dies von PLIMPTON u. GELLHORN sowie SCHATTEN et al. beobachtet wurde, deuten darauf hin, daß manche Tumoren eine Substanz produzieren können, die sich wie ein Extrakt der Epithelkörperchen verhält. Besonders wahrscheinlich ist diese, erstmals 1941 von ALBRIGHT u. REIFENSTEIN in Erwägung gezogene These, in den Fällen mit erhöhter alkalischer Phosphatase (die nach UEHLINGER durch eine direkte Anregung der Osteoklasten bedingt ist) und durch die durch phosphaturische Wirkung erniedrigten Serumphosphorspiegel (PLIMPTON u. GELLHORN; SCHATTEN et al.; CONNOR et al.; LIPSETT; GAULT u. KINSELLA).

Anfänglich wurde angenommen, daß eventuell kleinere Metastasenherde übersehen wurden (BAKER; BOWER u. GORDAN). So konnte BACHMAN zeigen, daß bei 16 von 31 Fällen mit autopsisch gesicherten Skelettmetastasen diese röntgenologisch nicht entdeckt wurden. Auch die autopsische Untersuchung kann eine Metastasierung nicht vollständig ausschließen, da Serienschritte des ganzen Skeletts nicht möglich sind.

Im übrigen kann bei osteoklastischen Tumoren die Nekrosezone so ausgedehnt sein, daß das Tumorgewebe von einer strukturlosen Trümmerzone ersetzt ist, so daß sich am Rande des

Neoplasmas keine lebenden Zellen finden und eine kleine Biopsie keine Metastasierung zeigt (BAKER).

Für die Produktion einer parathormonähnlichen Substanz sprechen aber auch das Wiedererscheinen der hypercalcaemischen Symptome bei Tumorrezidiv (FERENCZY; SMITH et al.; MENGUY), sowie das oft schlechte Ansprechen auf Steroidbehandlung (SHERWOOD et al.). SCHATTEN u. SHIP führten darüber hinaus Beobachtungen an, wonach der Liquorcalciumgehalt niedriger war, als gegenüber dem erhöhten Serum-Totalcalciumwert und -Protein zu erwarten gewesen wäre. Dies ist nach HOWARD auch der Fall beim primären Hyperparathyreoidismus, wo das Liquorcalcium meist nicht mit dem ionisierten Calcium ansteigt. CONNOR fand ebenfalls normale Liquorcalciumwerte bei erhöhtem Serumcalcium. Nach PLIMPTON u. GELLHORN ist die Liquorcalciumkonzentration benutzbar als Index für das "plasmadiffusible Calcium" und beträgt normalerweise 45% des Serumwertes. Bei einem seiner Fälle betrug es nur 32% des Serumcalciumwertes, wobei sich bei diesem Patienten keine cerebralen Symptome zeigten.

Die Knochen zeigen nach Untersuchungen von PLIMPTON u. GELLHORN sowie SNEDECOR u. BAKER in diesen Fällen nicht die massiven, für Osteitis fibrosa typischen generalisierten Effekte, die sonst beim Vorhandensein großer Mengen Parathormon nachzuweisen sind. Dies könnte durch die geringere Dauer der Hypercalcaemie verursacht sein; nach THOMSON erscheinen diese ausgeprägten Symptome auch beim primären Hyperparathyreoidismus nur in der Minderzahl der Fälle und können sich als Spätsymptome manifestieren. Wahrscheinlich ist der Patient beim hypercalcaemischen Malignom nicht lange genug den biochemischen Bedingungen ausgesetzt, die Knochenveränderungen bedingen können, sondern stirbt früher an dem neoplastischen Grundleiden oder wird durch Tumorbehandlung geheilt.

Frühere Versuche, eine parathormonähnliche Aktivität in den Tumorextrakten durch biologische Versuche zu demonstrieren, waren erfolglos. Erst TASHJIAN, LEVIN u. MUNSON konnten unter Benutzung eines empfindlichen, auf einer quantitativen Komplementfixation beruhenden Bioassay meßbare Mengen eines Polypeptids mit enger

immunologischer Ähnlichkeit zu Parathormon in Extrakten von Tumoren mit Hypercalcaemie ohne klinischen, röntgenologischen oder pathologischen Nachweis von Knochenläsionen nachweisen. Extrakte von nicht aus Tumor stammendem Gewebe derselben Patienten und von Tumoren desselben Ursprungs anderer Patienten ohne Hypercalcaemie zeigten keine Reaktion. Außerdem wurde eine Vermehrung von im Serum zirkulierendem Parathormon gefunden, und Extrakte aus drei Tumoren produzierten wie Parathormon einen leichten, aber signifikanten Anstieg des Plasmacalciumspiegels bei akut parathyreoidektomierten Ratten.

Diese Befunde wurden in neuerer Zeit durch verschiedene Autoren bestätigt (BUCKLE et al.; GOLDBERG u. TASHJIAN; MGH; OMEN; TAYLOR u. SIEMSEN; THOMSON). Gelingt der Nachweis einer parathormonähnlichen Substanz im Tumor, so muß sie von der Geschwulst sezerniert worden sein; gelingt auch der Nachweis einer arteriovenösen Konzentrationsdifferenz dieses Hormons im Serum, kann eine Produktion dieser Substanz durch das maligne Gewebe selbst angenommen werden. Es sollte aber betont werden, daß diese Autoren auch negative serologische Resultate in Tumorextrakten von 6 Patienten mit Hypercalcaemie und maligner Erkrankung ohne Knochenmetastasen beobachtet haben. Dies könnte darauf hinweisen, daß die Bildung von Parathormon oder einer parathormonähnlichen Substanz nicht bei allen dieser Patienten für die begleitende Hypercalcaemie verantwortlich ist. Es könnten somit noch andere Mechanismen existieren, deren Beteiligung an der Entwicklung der Hypercalcaemie noch weiter erforscht werden muß (LIPSETT).

IV. Zusammenstellung der untersuchten Fälle nach verschiedenen Gesichtspunkten

1) Pathologischer Epithelkörperchenbefund

Bei den vorliegenden 155 Fällen wurden die Epithelkörperchen nicht geprüft in 71 Fällen; bei den übrigen 84 Fällen ergaben sich folgende Befunde:

In der weitaus größten Gruppe, nämlich bei 55 Patienten, waren

alle 4 Epithelkörperchen histologisch unauffällig. Bei sechs Patienten konnten nicht alle Drüsen gefunden werden, die aufgefundenen waren ebenfalls nicht hypo- oder hyperplastisch verändert. In fünf Fällen konnten überhaupt keine Drüsen entdeckt werden. Hyperplastische Drüsen fanden sich in sieben Fällen, hypoplastische in sechs. Eines oder mehrere Adenome wurden bei vier Patienten festgestellt, eine Tumorerinfiltration lediglich einmal.

Diese Angaben sind mit Vorbehalt zu bewerten, da die Kriterien für die Einordnung in hypo- oder hyperplastische Drüsen nicht genügend festgelegt sind. ROTH gibt als gewöhnliches Kriterium für eine Hyperplasie niedrigen Glykogengehalt und Argyrophilie der Sekretgranula an, für autoptisches Material ist dies jedoch nicht anwendbar. Die Beziehung zwischen Kleinheit der Drüsen und vermehrter Funktion ist noch strittig. Meist wird von den Autoren eine Hyperplasie angenommen beim Nachweis einer Reduktion des Fettgewebes, was aber nach AZZOPARDI u. WHITTAKER nicht ausreichend belegbar ist. Gewichtsangaben fehlen in den meisten Arbeiten. SEIFERT u. SEEMANN fordern zur genaueren Beurteilung Angaben über das Gewicht der Drüsen, die Größe der Zellen und Zellkerne, die Verteilung von Hauptzellen, oxyphilen und anderen Zelltypen sowie über die Durchsetzung mit Fett- und Bindegewebe.

Durch die Produktion einer parathormonähnlichen Substanz, wie sie in vielen Fällen angenommen wird, sollte eine Suppression der endogenen Epithelkörperchentätigkeit und Verminderung der Drüsengröße zu erwarten sein. Eine aus morphologischer Sicht wahrscheinliche oder mögliche Atrophie wurde jedoch nur bei sechs der Patienten beschrieben. Das spricht für verschiedene Möglichkeiten: Das parathormonähnliche Material funktioniert eventuell nicht als feed-back bei der Reduktion des endogenen Hormons; der Tumor könnte sowohl ein parathormonähnliches als auch ein parathyreotropes Hormon erzeugen; die Carcinompatienten können sekundäre Veränderungen entwickeln (Nierenversagen, Vitamin-D-Mangel etc.), die eine Epithelkörperchenüberfunktion bedingen, und schließlich kommt eine ungenaue Unterscheidungs-

möglichkeit für normale und atrophische Drüsen ursächlich in Betracht. Für die in einigen Fällen beschriebene Drüsenhyperplasie kommen ähnliche Ursachen in Betracht, daneben muß hier an einen primären Hyperparathyreoidismus ohne Beziehung zu der malignen Erkrankung gedacht werden. Gegen letzteren spricht die in verschiedenen Fällen beschriebene Rückbildung der Hypercalcaemie nach Tumortherapie.

2) Tumorlokalisation und -Histologie

Nach den Untersuchungen von FERENCZY u. OKAGAKI, AZZOPARDI, UEHLINGER sowie MUGGIA u. HEINEMANN treten paraneoplastische Hormonbildungen am häufigsten mit Tumoren der Lunge (hier besonders beim Plattenepithelcarcinom) und Niere auf. Die Aufteilung der Tumoren und ihre Häufigkeit sowie der Histologie in den von uns gesammelten Fällen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tumoren der Lunge mit 37,5% waren weitaus am häufigsten, diejenigen der Niere folgten mit 19,4%. Letzteres ist auffallend, da in der Niere nur ca. 2% aller Malignome lokalisiert sind. Zusammen sind Lungen- und Nierentumoren bei den paraneoplastischen Hypercalcaemien zu 56,9% vertreten. Diese Zahlen korrelieren annähernd mit denen, die LIPSETT und THOMAS et al. fanden. Im übrigen folgen Neoplasmen beinahe jeder Organmanifestation, so Ovar, Uterus, Pankreas, Oesophagus, Colon, Mamma, Parotis, Hoden. Sogar ein Reticulocarcinom der Milz ist vertreten sowie maligne Lymphome und primäre Lebermalignome (siehe auch Tabelle 1). Nicht beschrieben wurden Malignome von Prostata und Schilddrüse, wobei hier die eventuelle Calciumerhöhung möglicherweise durch gleichzeitige osteoplastische Aktivitäten ausgeglichen werden könnte (BAKER). Außerdem könnte die langsame Wachstumsrate dieser Krebsarten das Auftreten einer Hypercalcaemie verschleiern.

Bei der histologischen Auswertung finden sich bei 56 Lungentumoren allein 34 Plattenepithelcarcinome. Bei den Tumoren anderer Lokalisation finden sich ebenfalls Plattenepithelcarcinome, es überwiegen hier allerdings leicht die Adenocarcinome. Auch

Tabelle 2 Häufigkeit und Histologie der verschiedenen
Tumorlokalisationen.

Primärtumor	Histologie	Fallzahl	
Lunge	Plattenepithelca	34	davon pleomorph 4
	Adenocarcinom	4	
	Oatcellca	1	
	undiff. Epitheliom	2	
	anaplast. Ca	1	
	übrige	14	davon Pflasterzell 1
Niere	Hypernephrom	8	
	Adenoca	4	
	Plattenepithelca	1	
	Clearcellca	5	
	Nierenzellca	9	
	ohne Angabe	3	
Uterus	Cervixca	2	
	Endometriumca	1	
	anaplast. Ca	1	
	ohne Angabe	1	
Ovar	Adenoca	1	
	Mesonephrom	1	
	Hypernephroides Ca	1	
	Clearcellca	1	
	undifferenziertes Ca	2	
	ohne Angabe	2	
Pankreas	Adenoca	3	
	Haferzellca	1	
	ohne Angabe	3	
Oesophagus	Plattenepithelca	2	
Vulva	anaplast. Ca.	1	
	ohne Angabe	1	
Retikulumzellsarkom			
(davon 1 in der Milz)		6	

Primärtumor	Histologie	Fallzahl
Lymphosarkom		2
Mal. Lymphom		1
ak. Leukämie	lymphatisch	1
	myeloisch	2
	undifferenziert	1
M.Hodgkin		2
Colon	ohne Angabe	3
Mamma	Adenoca	1
Mult. Myelom		2
Leber	prim. Hepatom	3
	Hämangiosarkom	1
	Cholangioca	2
Blase	Epidermoidca	1
Alveolarleiste	- " -	1
Oesophagus	- " -	1

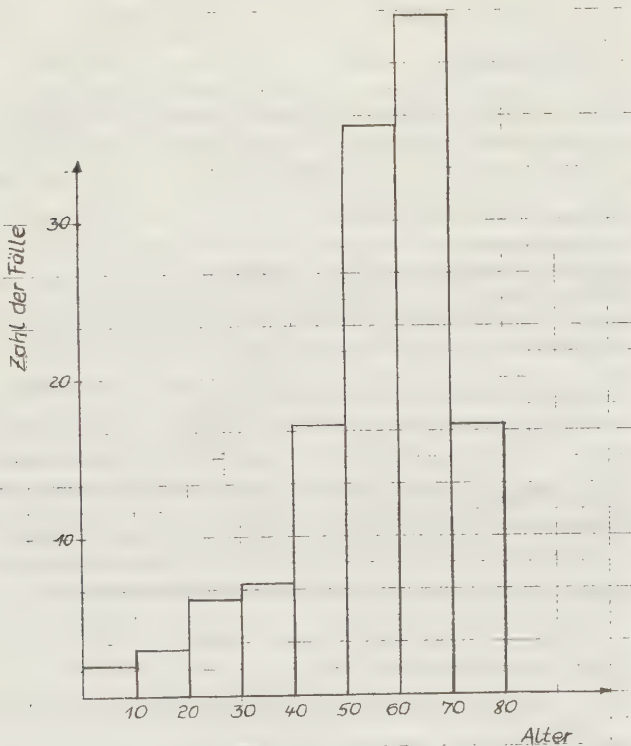
Sarkome werden vereinzelt beschrieben.

3. Altersverteilung

In Abbildung 4 sind die 137 Fälle, bei denen das Lebensalter angegeben war, ausgewertet. Wie schon LAFFERTY beschrieb, zeigt sich danach keine signifikante Differenz zwischen dem Auftreten von hypercalcaemischem Carcinom und primärem Hyperparathyreoidismus.

Abbildung 4

Altersverteilung beim paraneoplastischen Hypercalcaemiesyndrom.



Der Altersgipfel liegt danach zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Aber auch schon vor dem 20. Lebensjahr sind einige Fälle beschrieben, weshalb auch in diesem jugendlichen Alter bei entsprechenden Symptomen an eine paraneoplastische Hypercalcaemie gedacht werden sollte.

4. Geschlechtsverteilung

Bei unseren 155 Fallberichten war in 13 Fällen keine Angabe des Geschlechts vorhanden. Von den übrigen sind 42 weiblichen Geschlechts. Das entspricht einer Relation von männlich zu weiblich wie 3,4 zu 1. Demgegenüber fanden zum Beispiel THOMAS und CONNOR eine Relation von 3 zu 2.

5. Knochenbefund

Zwischen dem ionisierten Calcium in der Extrazellulärflüssigkeit und dem in den Hydroxylapatitkristallen des Knochens gebundenen Calcium besteht ein dynamisches Gleichgewicht. Vom Parathormon wird angenommen, daß es durch Resorptionsförderung von Matrixarealen Calcium in die Körperflüssigkeit freisetzt (THOMAS u. CONNOR). Ähnliche Befunde werden bei der paraneoplastischen Hypercalcaemie beobachtet. GOLDBERG u. TASHJIAN bewiesen eine erhöhte metabolische Umwandlungsrate in vitro.

In der vorliegenden Literatur sind die Knochen meist als normal oder leicht osteoporotisch beschrieben. In einigen Fällen ist eine Osteitis fibrosa beschrieben. Diese läßt sich röntgenologisch besonders früh an der Mittelphalange des Mittelfingers erkennen (ALBRIGHT et al.; CONNOR et al.; LAMBERG et al.). An der Corticalis der Zahnalveolen wird diese Veränderung als "Verlust der Lamina densa" bezeichnet (LABHART).

V. Teste zur Differenzierung zwischen paraneoplastischer Hypercalcaemie und primärem Hyperparathyreoidismus

1) Anamnese

Eine sorgfältige Anamnese ist bei der Differentialdiagnose äußerst hilfreich. So können andere Ursachen der Hypercalcaemie (wie Vitamin-D-Intoxikation oder Milch-Alkali-Syndrom) bereits anamnestisch ausgeschlossen werden. Die Anamnese ist kürzer bei paraneoplastischer Hypercalcaemie: LAFFERTY gab in seiner Arbeit eine Dauer von zwei bis sechs Monaten an, während die Symptome beim primären Hyperparathyreoidismus in der Mehrzahl der Fälle seit 2 bis 25 Jahren andauerten. Nierensteine waren anamnestisch bei 9 von 17 seiner Fälle von primärem Hyperparathyreoidismus angegeben worden, jedoch nur bei 4 von 50 malignen Erkrankungen. Signifikanter Gewichtsverlust wurde nur bei 2 Fällen von primärem Hyperparathyreoidismus, jedoch bei fast allen Fällen von paraneoplastischer Hypercalcaemie angegeben (20 bis 50 Pfund).

2) Serumphosphatase

Eine normale Serumphosphatase beziehungsweise nur leicht erhöhte Werte helfen einen primären Hyperparathyreoidismus auszuschließen (CAREY; McGEOWN u. MONTGOMERY; LAMBERG et al.). LAFFERTY u. Pearson fanden excessive Erhöhungen der Phosphatase ohne röntgenologischen Nachweis von subperiostalen Läsionen an den Phalangen oder von cystischen Veränderungen am Knochen bei 20 von 42 Fällen mit paraneoplastischer Hypercalcaemie. Eine solche Kombination ist beim primären Hyperparathyreoidismus ungewöhnlich, wenn keine Lebererkrankung vorliegt. TREMBLAY u. ANSELL sowie TRANSBOL u. HALVER hielten die Differenzierungsmöglichkeit anhand der Phosphatase nicht für ausreichend.

3) Röntgenologischer oder histologischer Knochenbefund

In den meisten Berichten über primären Hyperparathyreoidismus werden in 21 bis 36 Prozent röntgenologisch typische Knochenver-

änderungen angegeben. In den Fällen von paraneoplastischer Hypercalcaemie werden nur selten röntgenologisch oder histologisch Anzeichen für eine Osteitis fibrosa cystica entdeckt (MGH 1957; MGH 1964). STONE et al. berichteten allerdings über einen Fall schwerer Osteoklasie des Schädels bei einem Cervixcarcinom mit lokaler Invasion ins Ileum. LAMBERG berichtete über einen Fall mit Hypernephrom mit subperiostaler Resorption sowie cystischen Veränderungen der Phalangen und Mottenfraßschädel, wobei bei der chirurgischen Exploration und bei der späteren Autopsie allerdings nur zwei Epithelkörperchen gefunden werden konnten. Eventuell erlaubt der kürzere und fulminantere Verlauf der malignen Grunderkrankung nicht die Ausbildung der typischen Knochenveränderungen.

4) Phosphatstoffwechsel

Parathormon hemmt die tubuläre Phosphatrückresorption, wodurch eine leicht erniedrigte Serumphosphatkonzentration beim primären Hyperparathyreoidismus resultiert. Eine manifeste Hypophosphataemie erscheint jedoch nur in 21% der Fälle (TRANSBOL u. HALVER). GORDAN et al. fanden in 60% der Fälle mit chirurgisch gesichertem Hyperparathyreoidismus normale Serumphosphorwerte. Serumwerte an der oberen Grenze der Normalwerte sprechen zwar stark gegen einen primären Hyperparathyreoidismus, können aber auch durch eine Niereninsuffizienz verfälscht sein (McGEOWN u. MONTGOMERY; TREMBLAY u. ANSELL; WILLS u. McGOWAN; DEAN et al.). Die meisten Autoren halten den Phosphorserumspiegel deshalb nicht für hilfreich bei der Differenzierung. Fälschlicherweise erniedrigte Phosphorwerte werden zum Beispiel bei Kachexie beobachtet. Auch LAFFERTY fand keinen signifikanten Unterschied der Serumphosphatspiegel, beobachtete jedoch eine Azotaemie mit steigenden Phosphorwerten meist bei Patienten mit malignen Tumoren. Im übrigen dürfte in den Fällen, in denen eine paraneoplastische Parathormonbildung angenommen wird, eine Differenzierung anhand der Phosphorwerte naturgemäß nicht möglich sein.

5) Tubuläre Phosphatrückresorption

ALBRIGHT u. REIFENSTEIN sahen die verminderte tubuläre Phosphatrückresorption als diagnostisches Kriterium für die Epithelkörperchenfunktion an, da diese eine der biologischen Hauptwirkungen des Parathormons darstellt. Dies wurde auch von STEWART u. BOWEN bestätigt. THOMAS u. CONNOR stellten demgegenüber fest, daß zwar die meisten, aber nicht alle Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus eine verminderte Phosphatrückresorption aufwiesen. Sie fanden ebenso wie LAMBERG u. PUTKONEN auch eine Verminderung der Phosphatrückresorption bei anderen Formen der Hypercalcaemie. Insbesondere ist die Rückresorption abhängig von der filtrierten Phosphatmenge und von der Phosphatzufuhr, weshalb eine Bestimmung sinnvollerweise nur unter standardisierter Diät erfolgen sollte. Ebenfalls von entscheidender Bedeutung ist die Nierenfunktion, da bei vermindertem Glomerulumfiltrat die Phosphatrückresorption abnimmt (THOMAS u. CONNOR; GORDON u. BOWER). Die Hypercalcaemie stört nicht spezifisch die tubuläre Rückresorption, wirkt sich aber durch die im fortgeschrittenen Stadium meist vorhandene Niereninsuffizienz aus. Die tubuläre Phosphatrückresorption spielt deswegen in der Differentialdiagnostik der Hypercalcaemie keine wesentliche Rolle.

6) Serumcalciumspiegel

Verschiedene Autoren haben darauf hingewiesen, daß die Serumcalciumspiegel bei maligner Grunderkrankung eher höher liegen als beim primären Hyperparathyreoidismus (GORDON et al.; HODGKINSON). LAFFERTY fand Calciumwerte über 14 mg% bei dreiviertel der malignen Erkrankungen, während so hohe Werte beim primären Hyperparathyreoidismus in weniger als einem Viertel der Fälle beobachtet wurden. Die Calciumspiegel waren mit Ausnahme von zwei Fällen, die in einer hypercalcaemischen Krise starben, beim primären Hyperparathyreoidismus wesentlich stabiler als bei den Tumorerkrankungen.

Ein dramatischer Abfall des Serumcalciums unter Corticoidtherapie, wie er in Abbildung 5 dargestellt ist, wurde in 4 von 19

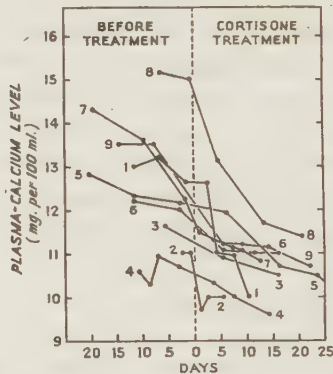
Fällen von maligner Erkrankung beobachtet (LAFFERTY). Die Reaktion war verschieden stark je nach Art des Tumors (keine Reaktion bei Hypernephrom und Bronchialcarcinom). Beim primären Hyperparathyreoidismus sind solche deutlichen Reaktionen selten und betragen meist weniger als 2 mg% (DENT u. WATSON; GWINUP u. SAYLE; JACKSON).

Abbildung 5

Serumcalciumwerte vor und nach Behandlung mit Cortison in 4 Fällen mit Sarkoidose und Hypercalcaemie (jeweils mehrere Behandlungen).

Aus: ANDERSON u. DENT: Effect of cortisone on calcium metabolism in sarcoidosis with hypercalcemia.

- 1 - 4: Fall 1
 9: Fall 2
 5 u. 6: Fall 3
 7 u. 8: Fall 4



7) Calciurausscheidung und tubuläre Calciumrückresorption

Die Calciurausscheidung im 24 Stunden-Urin ist beim primären Hyperparathyreoidismus erhöht (MGH 1961). GORDAN et al. fanden sowohl beim primären Hyperparathyreoidismus als auch beim hypercalcaemischen Neoplasma eine vermehrte Calciumexkretion. MOSES u. SPENCER beobachteten in einigen Fällen bereits eine Hypercalciurie noch vor Entwicklung der Hypercalcaemie und deuteten dies als frühes Zeichen einer Knocheninvasion durch den Tumor.

Den Wert der tubulären Calciumrückresorption für die Differen-

tialdiagnose der Hypercalcaemien untersuchten TRANSBOL et al. Dazu ist folgendes vorzuschicken: Eine Vermehrung der renalen Calciumfiltration, zum Beispiel durch Calciuminfusion, ist beim normalen Individuum gefolgt von einer Vermehrung der tubulären Calciumrückresorption. Diese ist allerdings nicht vollkommen proportional der Filtrationsvermehrung. Sie wird deshalb in Prozent der filtrierte Calciummenge angegeben. Wird die Calciuminfusion nach Vorbehandlung mit Epithelkörperchenextrakt wiederholt, sind Filtrationsmenge und Prozentsatz des rückresorbierten Calcium höher. Die Calciumexkretion müßte dabei gleich bleiben. Da aber die Wirkung des Parathormons auf die Knochenresorption und auf die intestinalen Resorptionsverhältnisse die renale Wirkung übertrifft, kommt es meist zu einem Anstieg der Calciumexkretion beim Hyperparathyreoidismus trotz vermehrter tubulärer Calciumrückresorption.

TRANSBOL et al. fanden eine vermehrte Calciumrückresorption bei 49 von 56 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus und bei einem Patienten mit paraneoplastischer Hypercalcaemie, einen verminderten Wert bei 17 von 19 Patienten mit nicht parathormonabhängigen Hypercalcaemien. Eine Differenzierung zwischen primärem und paraneoplastischem Hyperparathyreoidismus ist somit anhand der tubulären Calciumrückresorption nicht möglich; wohl aber können Hypercalcaemien anderer Ursachen durch diese Methode unterschieden werden.

8) Chloridspiegel im Serum

WILLIS und McGOWAN hielten den Serumchloridspiegel für eine zuverlässige Größe zur Unterscheidung des Primären Hyperparathyreoidismus von anderen hypercalcaemischen Erkrankungen. Angeregt wurden sie dazu durch die Beobachtung von THOMAS et al., daß das Plasmabikarbonat beim primären Hyperparathyreoidismus zu niedrig-normalen, bei anderen Hypercalcaemien zu hohen Werten tendiert, sowie von NORDIN, daß Epithelkörperchenextrakt an den renalen Tubuli zur Retention von Wasserstoffionen und damit zur Bildung eines alkalischen Urins führt. Die dadurch entstehende Acidose neigung ist vergesellschaftet mit höheren Chlo-

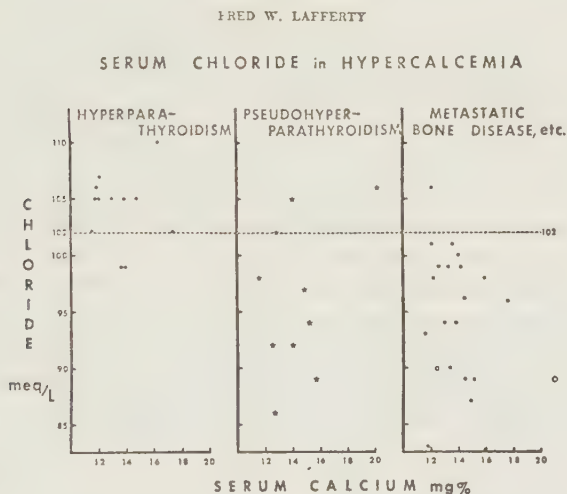
ridwerten im Serum. WILLS u. GOWAN fanden in allen ihrer beschriebenen 31 Fälle von primärem Hyperparathyreoidismus Serumchloridwerte über 102 meq/l, während Werte von 102 meq/l oder weniger in 28 Fällen von Hypercalcaemie bei Sarkoidose, Knochenmetastasen, Vitamin-D-Intoxikation, Multiplem Myelom beobachtet wurden. Es zeigte sich damit eine signifikante Trennbarkeit der beiden Gruppen anhand der Chloridwerte, während zwischen der Höhe der Serumcalciumspiegel und der Chloridwerte keine Korrelation bestand.

Auch LAFFERTY fand bei 12 Fällen von primärem Hyperparathyreoidismus zehnmal Serumchloridwerte von 102 meq/l oder höher. Die übrigen zwei Patienten mit je 99 meq/l hatten eine respiratorische Azidose bei Emphysem beziehungsweise vor der Messung für 12 Stunden eine Magensonde. Bei 17 Fällen von paraneoplastischer Hypercalcaemie waren die Serumchloridwerte gleichmäßig über und unter der Grenze von 102 meq/l verteilt (siehe Abbildung 6). LAFFERTY schloß daraus, daß ein Serumchloridspiegel unter 102 meq/l ohne das Auftreten von Erbrechen oder respiratorischer Azidose gegen ein Epithelkörperchenadenom spricht, ein Wert über 102 meq/l eine paraneoplastische Hypercalcaemie aber nicht sicher ausschließen kann. Wenn man voraussetzt, daß die Hypercalcaemie in beiden Fällen durch die Überproduktion von Parathormon entsteht, muß die zusätzliche Bildung anderer hormonaler Substanzen durch das maligne Gewebe angenommen werden, die den hyperchloraemischen Effekt des Parathormons aufheben.

Abbildung 6

Auftrennung einiger Fälle von primärem Hyperparathyreoidismus und paraneoplastischer Hypercalcaemie anhand von Calcium- und Chloridspiegeln im Serum.

Aus: LAFFERTY: Pseudohyperparathyroidism.



9) Hypokaliaemische Alkalose

GAULT u. KINSELLA glaubten nach ihren Untersuchungen, daß bei der paraneoplastischen Hypercalcaemie eine begleitende metabolische Azidose zu erwarten ist. Beim primären Hyperparathyreoidismus hatten WRONG u. DAVIES eine verminderte Säureausscheidungskapazität der Niere gefunden. Auch WILLS u. MCGOWAN bestätigten diese Wirkung des Parathormons an der Niere. Bei ihren Patienten lag das Serumbicarbonat bei primärem Hyperparathyreoidismus unter der Grenze von 25,5 meq/l, während bei Hypercalcaemien anderer Genese Werte über 25,5 meq/l gefunden wurden. Die Auftrennung anhand der Bicarbonatwerte war bei dieser Patientengruppe allerdings nicht so klar wie anhand der Chloridwerte.

Auch O'GRADY erwartete grundsätzlich bei der paraneoplastischen Hypercalcaemie eine Azidose, stieß jedoch selbst auf einen Fall mit Alkalose und Hypokaliaemie. TREMBLAY u. ANSELL berichteten über ein niedriges oder normales Serumbicarbonat beim primären Hyperparathyreoidismus und eine häufig auftretende milde Alkalose mit Bicarbonatwerten von 30 meq/l und mehr bei paraneoplastischer Hypercalcaemie, hatten also ähnliche Ergebnisse wie WILLS u. MCGOWAN. In die gleiche Richtung deuteten die Untersuchungen von AZZOPARDI u. WHITTAKER sowie BENVENISTI et al., die bei Hypercalcaemien infolge einer malignen Erkrankung meist eine metabolische Alkalose beobachteten mit Hypokaliaemie, wobei Adenocarcinome allerdings mehr zur Hyperkaliaemie neigten. Die Produktion einer parathormonähnlichen Substanz vorausgesetzt, schlossen AZZOPARDI u. WHITTAKER aus den unterschiedlichen Bicarbonatwerten bei primärem Hyperparathyreoidismus und paraneoplastischer Hypercalcaemie, daß sich der Effekt dieser produzierten Substanz von der des echten Parathormons in manchen Punkten unterscheidet. Daher nahmen sie auch Unterschiede in der chemischen Struktur an, die später in manchen Fällen tatsächlich identifiziert wurden (ROOF u. CHARPENTER).

10) Cortisontest nach DENT

DENT beobachtete als erster einen Abfall des Serumcalciumspiegels bei einem Patienten mit Sarcoidose unter Cortisonbehandlung und konnte dies später in weiteren Untersuchungen bestätigen. Es zeigte sich dabei eine Ähnlichkeit mit der Reaktion bei einer Vitamin-D-Vergiftung, wo die Cortisontherapie ebenfalls eine Normalisierung des Calciumspiegels bewirkt (ANDERSON et al.). Bei den mit einer Hypercalcaemie einhergehenden malignen Erkrankungen zeigten sich etwas unterschiedliche Ergebnisse. Einige Autoren fanden auch hier eine dramatische Senkung des Serumcalciumspiegels nach Cortisongabe (KELLER; THOMAS u. CONNOR; CAREY); andere berichteten zumindest von Ausnahmen, bei denen dieser Effekt nicht nachgewiesen werden konnte (DEAN et al.; GRIMES u. FISHER; BERNSTEIN et al.; GWINUP u. SAYLE), und hielten den Test deshalb für wertlos für die Differenzierung. Eini-

ge Übereinstimmung besteht aber dahingehend, daß der Test negativ ist beim Vorliegen eines primären Hyperparathyreoidismus, wenn auch hier vereinzelt eine positive Reaktion beschrieben wurde (THOMAS et al.; MEYERS; LAMBERG u. PELKONEN). MYERS postulierte sogar, daß Cortison prinzipiell auch beim primären Hyperparathyreoidismus calciumsenkend wirken sollte durch Auswirkungen auf das extrazelluläre Gleichgewicht von Flüssigkeit, Knochen und Calcium.

Insgesamt darf man wohl den Schluß ziehen, daß ein typischer Ausfall des Cortisontests einen Primären Hyperparathyreoidismus unwahrscheinlich macht, während eine fehlende Reaktion zumindest eine Sarkoidose sowie eine Vitamin-D-Intoxikation ausschließt. CAREY fordert dabei, daß mit einer Beurteilung des Tests zwei Wochen abgewartet werden muß.

11) Renale Glucosurie beziehungsweise Rückresorption

Untersuchungen von HALVER zeigten eine vermehrte tubuläre Glucoserückresorption bei Epithelkörperchenüberfunktion oder Zufuhr von Epithelkörperchenextrakt bei Gesunden. TRANSBOL u. HALVER fanden bei acht Patienten mit Sarkoidose und Hypercalcaemie in sechs Fällen eine erniedrigte Glucoserückresorption und damit eine Glucosurie, in zwei Fällen eine erhöhte Glucoserückresorption. Sie schlossen daraus auf eine Bestätigung der Theorie, daß die Hypercalcaemie bei der Sarkoidose normalerweise nicht auf einer Parathormonwirkung beruht. Bei den zwei Patienten mit erhöhter Glucoserückresorption konnten später abnorme Epithelkörperchen gefunden werden. Für die Unterscheidung von primärem oder paraneoplastischem Hyperparathyreoidismus dürften diese Untersuchungen naturgemäß keinen Nutzen bringen.

VI. Parathormonbestimmung

Da ein erhöhter Serumcalciumspiegel normalerweise die Epithelkörperchenfunktion hemmt, ist der Nachweis von Parathormon im Serum beweisend für das Bestehen eines Hyperparathyreoidismus bei hypercalcaemischen Patienten. BERSON u. YALOW berichteten

erstmalig über den Nachweis erhöhter Parathormonwerte im Serum von Patienten mit hypercalcaemischen Tumoren anhand einer Komplementfixationsmethode. TASHJIAN et al. zeigten mittels eines auf einer Komplexbildung beruhenden Immunoassay (C-Fixation), daß Tumorextrakte von Patienten mit einer paraneoplastischen Hypercalcaemie ein ähnliches Verhalten zeigen wie eine gereinigte Präparation von Rinderparathormon. Die Epithelkörperchen des Patienten hatten Rückbildungszeichen gezeigt.

In Kontrollgeweben fanden die Autoren kein Antigen. Sie folgerten, daß ein wesentlicher Bestandteil von verschiedenen hypercalcaemischen Tumoren gleich oder sogar identisch ist mit Parathormon. Obwohl weniger empfindlich als die Immuntestmethode von TASHJIAN, haben Biountersuchungen die Theorien der paraneoplastischen Parathormonbildung unterstützt. So demonstrierte GORDON die Produktion einer osteolytischen Substanz durch Mamma- und Lungentumorgewebe am Schädeldach von Ratten; POWELL machte ähnliche Feststellungen an Mäuseschädeln, ebenso GOLDBERGER et al. Durch weitere Untersuchungen wurden diese Befunde bestätigt. So fanden SHERWOOD et al.; OMENN; BUCKLE et al.; ROOF u. CARPENTER; O'GRADY sowie RIGGS et al. ebenfalls erhöhte Parathormonaktivitäten im Serum oder in Tumorextrakten von hypercalcaemischen Patienten. Teilweise wurde aber auch von negativen Befunden berichtet, so durch HOWARD et al.; SCHATTEN et al.; POWELL und LOHRENTZ. LAFFERTY führte diese Befunde auf vorhergehende Corticoidbehandlungen, Tumorbestrahlungen beziehungsweise auf technische Probleme bei der Tumorextraktion und Immununtersuchung zurück. TAYLOR hielt es erstmalig für möglich, daß eine Substanz zwar parathormonähnliche Eigenschaften, aber eine unterschiedliche Antigenität besitzen könnte. Auch BERSON u. YALOW zogen ähnliche Schlüsse aus der Tatsache, daß erhöhte Parathormonspiegel auch bei Tumorkranken ohne Hypercalcaemie beobachtet wurden. ROOF u. CARPENTER nahmen in diesen Fällen eine Abart des Parathormons an, das eine verminderte Wirkung auf den Calciumstoffwechsel besitzt. Auch ARNAUD et al., SHERWOOD et al., GORDAN zeigten, daß ektopisch gebildetes Parathormon sich vom nativen biologisch und immunologisch unterscheidet. ROOF u. CARPENTER vermuten zwei oder mehr Typen von ektopischem Parathor-

mon: eines, das von normalem Parathormon nicht unterscheidbar ist sowie eines, das immunologisch von diesem unterschieden werden kann. Darüber hinaus könnte noch eine Abart mit höherer calciumvermehrender Aktivität existieren. Diese Unterscheidung könnte hilfreich sein zur Differenzierung zwischen primärem und paraneoplastischem Hyperparathyreoidismus, wenn ein kleines Carcinom nicht auffindbar ist (ROOF u. CARPENTER; RIGGS et al.). Sie könnte mit Antiseren erfolgen, die zu verschiedenen Parathormonkomponenten verschiedene Affinität aufweisen.

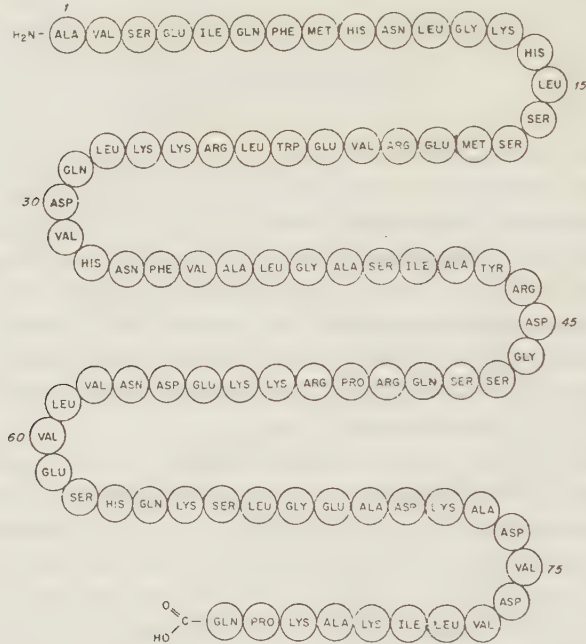
Die Heterogenität der zirkulierenden Parathormonpeptide erschwert die Untersuchung mittels Immunoassay. Die Schwierigkeiten sind erst zu beheben, wenn alle Formen chemisch und immunochemisch bestimmt werden können. Für das Rinderparathormon ist die Struktur gleichzeitig von BREWER u. RONAN sowie RASMUSSEN u. CRAIG aufgeklärt worden. Es besteht aus einem Polypeptid von 84 Aminosäuren, dessen phosphaturische und hypercalcaemische Aktivität POTTS in den ersten 34 N-terminalen Aminosäuren lokalisierte (siehe Abbildung 7).

Ergänzend dazu isolierten KEUTMANN et al. aus Rinder-Epithelkörperchen zwei Isohormone aus ebensovielen Aminosäuren, jedoch in einigen Details unterschiedlich zum praedominanten Hormon. Ähnliches dürfte für das menschliche Parathormon gelten, dessen weitere Aufklärung durch die Seltenheit der verfügbaren Drüsen etwas erschwert ist. Es wird - parallel zu den Untersuchungen über die Biosynthese von Insulin - angenommen, daß das Peptid aus 84 Aminosäuren eine höhermolekulare Vorstufe des eigentlichen Parathormons darstellt und vor oder nach der Sekretion aufgespalten wird (ARNAUD; SHERWOOD). RIGGS hielt es für möglich, daß die Carcinomzellen nur einen Parathormon-Vorläufer produzieren, der nicht in das normalerweise sezernierte Parathormon umgewandelt werden kann. Zugrundeliegen könnte ein Mangel an einem speziellen "converting enzyme" (WEINTRAUB u. ROSEN).

Abbildung 7

Aminosäuresequenz von Rinderparathormon.

Aus: POTTS: Parathyroid hormone: Sequence, Synthesis, Immunoassay Studies.



Für die Diagnose eines ektopen Hormonsyndroms sollten nach THOMAS et al. heute folgende Forderungen erfüllt sein:

1. Nachweis eines hohen, nicht zu beeinflussenden Hormonspiegels im Blut
2. Nachweis einer hohen Hormonkonzentration im Tumorgewebe.
Darstellung einer Hormonspeicherung in den Tumorzellen durch Immunfluoreszenzmethoden.
3. Nachweis einer arterio-venösen Differenz des Hormonspiegels in den Blutgefäßen, die den Tumor versorgen, ähnlich der

Differenz in den versorgenden Gefäßen der Epithelkörperchen (siehe Abbildung 8).

4. Abklingen der endokrinen Symptomatik nach der operativen Entfernung des Tumors.
5. Nachweis einer hormonalen Wirkung bei Versuchstieren nach Verabreichung des Tumorextraktes.

Abbildung 8

Plasmakonzentrationen von Parathormon an verschiedenen Orten des venösen Kreislaufs bei zwei Patienten.

Aus: POTTS et al.: Parathyroid hormone: Sequence, Synthesis, Immunoassay Studies.

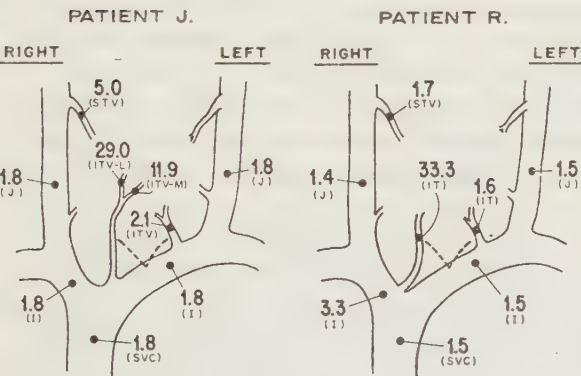


Figure 9. Plasma PTH concentrations in samples obtained at different points in venous circulation in two patients. Veins are jugular (J), innominate (I), superior vena cava (SVC), superior thyroid (STV) and inferior thyroid veins (ITV, IT). In Patient J, samples also were obtained from medial and lateral branches of right inferior thyroid vein (ITV-M and ITV-L). Sites of sampling indicated by •; adjacent numbers indicate PTH concentration in mμg/ml.

VII. Die kausale Genese der paraneoplastischen Hormonbildung

Für die kausale Genese der paraneoplastischen Hormonbildung ergeben sich gegenwärtig zwei Deutungsmöglichkeiten: Aufgrund einer minutiösen Sichtung der Literatur hat WEICHERT das Konzept einer "endokrinen Urzelle" begründet, wonach alle peptidhormonsezernierenden endokrinen Drüsen und paraneoplastischen Gewebe, die vom Entoderm abstammen, eine gemeinsame Stammzelle

in der primitiven embryonalen Mucosa haben. Diese neuroendokrinen Zellen wandern ins Entoderm und gelangen von dort in die verschiedensten endokrinen Drüsen. Sie können sich auch in Tumoren vermehren und durch ihre Fähigkeit, Peptidhormone zu synthetisieren, das Bild der ektopischen Polypeptidhormonbildung erklären.

Eine zweite Theorie ergibt sich auf molekularbiologischer Ebene. Man nimmt an, daß jede Zelle in ihrer DNS die genetische Information für die Synthese aller Körperproteine besitzt, die teilweise realisiert, mit zunehmender Differenzierung der Zelle aber größtenteils unterdrückt wird. Diese Totipotenz der differenzierten Zellen wurde experimentell von GURDON demonstriert. Die Histone des Kerns sind für die Inaktivierung des genetischen Materials in der DNS verantwortlich. Es ist leicht vorstellbar, daß im Rahmen der Entgleisung der Tumorzelle die Hemmung einer derartigen genetischen Code-Sequenz wegfällt und latent vorhandene Potenzen demaskiert werden.

Unter diesen Voraussetzungen vermag dann die RNS-Polymerase an der DNS neue Messenger-Moleküle zu synthetisieren, die als Information zur Bildung von Eiweißkörpern aller Art fungieren. Im Falle einer ektopischen Parathormonbildung zum Beispiel würde das normalerweise reprimierte Parathormon-Gen dereprimiert und die Information für die Bildung eines Parathormonmoleküls freigegeben, so daß ein aktives Hormonmolekül im Zytoplasma synthetisiert werden kann. Unter diesem Aspekt ist die neoplastische Transformation als Verlust der Regulation des Zellwachstums interpretiert, durch die die normale Kombination von Induktion und Depression von Strukturgenen nicht stattfinden kann (OMENN). Das Resultat ist die Produktion eines Polypeptids, stark ähnlich, wenn nicht sogar gleich dem Parathormon.

Aus dieser Theorie resultieren zwei Forderungen:

- 1) Das hormonaktive Produkt sollte dieselbe Aminosäuresequenz haben wie das Hormon, das normalerweise im zugehörigen endokrinen Gewebe synthetisiert wird. Die Tumorzellen benutzen eine vorher stumme Portion des genetischen Informations-

codes ihrer DNS.

Diese Theorie kann also nicht den Nachweis von ektoischem Hormon mit vom normalen Parathormon verschiedener immunologischer Reaktion erklären.

- 2) Die Produktion von Polypeptidhormonen ist viel wahrscheinlicher als die Produktion von Thyroid- oder Steroidmolekülen. Die biosynthetischen Schritte für Thyroid- und Steroidhormone sind nicht in allen Zellen angelegt, während die Biosynthese von Polypeptidhormonen in allen Zellen möglich ist, da hier auch die Produktion der Zellproteine erfolgt.

Verwunderung muß die Tatsache erregen, daß die Tumorzelle nicht in regellos enthemmter Art mehr Polypeptide mit oder ohne hormonale Aktivität bildet. Tatsächlich sind im Tumorgewebe, im Blut und Urin von Carcinompatienten Enzyme, fetale Proteine und Polypeptide nachgewiesen worden, die beim normalen Individuum nicht vorkommen. Ein Beispiel ist der Nachweis des sogenannten α -Fetoproteins bei Hepatomen des Menschen. Diese ektoisch gebildeten Stoffe sind naturgemäß wesentlich leichter zu entdecken, wenn sie eine bekannte und spezifische biologische Wirkung haben, wie zum Beispiel die Hormone und Enzyme.

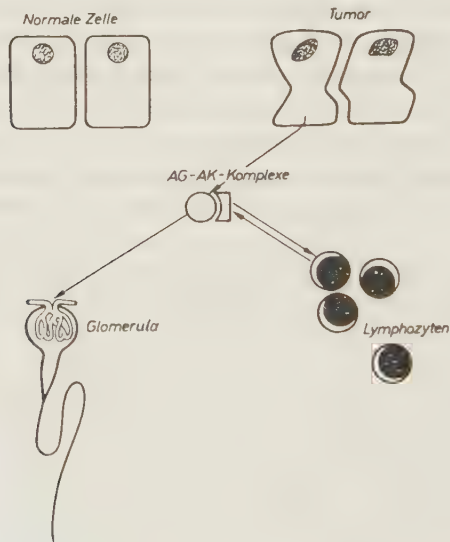
Die ektoische Hormonbildung ist übrigens kein exklusives Attribut der neoplastischen Zelle (STUDER). Das bekannteste Beispiel ist der "long acting thyroid stimulator", ein γ -Globulin mit TSH-artiger Wirkung, der sich in den Lymphozyten von Patienten mit Hyperthyreose findet. An diesem und anderen Beispielen hat sich die Meinung herausgebildet, daß es sich bei den paraneoplastischen Syndromen auch um eine Nebenwirkung der Immunabwehr des Organismus handeln könnte, wie bei bestimmten Virusinfektionen das Krankheitsbild nicht Folge der Infektion an sich, sondern das unerwünschte Nebenprodukt der immunologischen Abwehr ist. Der Tumor besitzt spezifische Antigenität und es sind Beispiele für tumorbedingte Immunkomplexkrankheiten bekannt (NOWOLAWSKI et al.; LEWIS et al.; LOUGHRIDGE u. LEWIS). Als besonders gut belegtes Beispiel sind nephrotische Syndrome beim Bronchuscarcinom beschrieben worden, verursacht durch die Ablagerung zirkulierender tumorspezifischer Antigen-Antikörperkomplexe

(LEWIS et al.). Die Entstehung dieser paraneoplastischen Glomerulopathie ist in Abbildung 9 dargestellt.

Abbildung 9

Entstehung einer paraneoplastischen Glomerulopathie durch glomeruläre Präzipitate von Komplexen aus zirkulierenden Tumorantigenen (O) und ihrer in den Lymphozyten gebildeten Antikörpern.

Aus: STUDER: Paraneoplastische Syndrome.



C. SCHLUSS

Praktische Folgerungen

Die Beobachtung einer ektopischen Parathormonbildung und -freisetzung durch maligne Tumoren kann die allgemeinen Symptome der malignen Erkrankung verstärken. Immer muß eine ektopische Hormonsekretion in Betracht gezogen werden, wenn sich das Allgemeinbefinden eines Carcinomträgers verschlechtert, und zwar bevor diese Symptome einer metastatischen Ausbreitung des Tumors zugeschrieben werden (AZZOPARDI).

Wenn somit Hormone ektopischen Ursprungs einerseits die Allgemeinsymptome eines Tumorkranken wesentlich zu akzentuieren vermögen, gestattet andererseits die Diagnose eines endokrinen Überfunktionssyndroms gelegentlich die Entdeckung eines bisher unerkannten, vielleicht noch operablen Tumors. Jedenfalls sollte es zur Regel gehören, bei der Feststellung eines Hyperparathyreoidismus auch nach einem Tumor zu fahnden, da es unmöglich ist, sicher zwischen primärem und paraneoplastischem Hyperparathyreoidismus zu unterscheiden. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Feststellung von KELLER, daß in 25% der berichteten Fälle von ektopischer Parathormonbildung eine chirurgische Exploration erfolgte, um einen primären Hyperparathyreoidismus auszuschließen.

Die Schwere der ektopischen Hormonbildungsstörung geht häufig mit der Ausdehnung des Tumors parallel und erlaubt damit eine Beurteilung des Krankheitsverlaufes (Remissionen, Erfolg von Operationen, Bestrahlung oder Cytostatica-Behandlung, Recidiv, Metastasierung).

Malignome mit Parathormonproduktion sind der Therapie meist gut zugänglich, es wurden in vielen Fällen erfolgreiche Behandlungen durchgeführt (LAFFERTY, OMENN). In einigen dieser Fälle erschien die Hypercalcaemie erneut nach Recidivierung. Die Hormonaktivität könnte so auch ein funktionelles Zeichen sein für die Art der neoplastischen Zellklone und bei der Beurteilung hilfreich sein, ob das Tumorrecidiv eine neue dominante Zell-Linie reprä-

sentiert oder aus Residuen des Originalklons gewachsen ist (OMENN) .

Zusammenfassend haben die ektopischen Hormone eine dreifache Bedeutung (nach UEHLINGER):

1. dienen sie als Hinweis auf die Gegenwart eines Malignoms
2. kann die Korrektur der Stoffwechseleffekte des Hormonanstiegs dramatische klinische Besserung bringen und die Entfernung eines Tumors erlauben, dessen Systemwirkungen sonst eine metastatische Ausbreitung anzuzeigen scheinen
3. Messung des ektopischen Hormons oder seiner Effekte kann die Therapieauswahl erleichtern und später eventuell die Entdeckung eines Recidives.

D. ZUSAMMENFASSUNG

In den letzten Jahren wird zunehmend über das Auftreten von Hyperparathyreoidismus-ähnlichen Zuständen in Begleitung nicht-endokriner maligner Tumoren berichtet, ohne daß Skelettmetastasen gefunden werden. Ein kausaler Zusammenhang ist inzwischen belegt, insbesondere wurde eine ektope Parathormonproduktion durch den Tumor vielfach nachgewiesen.

In der vorliegenden Arbeit ist vorangestellt ein historischer Überblick über die Erforschung dieser Erscheinungen. Im Hauptteil werden aus der Literatur 155 Fälle aufgeschlüsselt nach Alter, Geschlecht, Epithelkörperchenbefund, Tumorlokalisation und -histologie, Knochen- und Laborbefunden. Es wird eine Darstellung der Symptome, der Differentialdiagnostik sowie der möglichen pathogenetischen Entstehungsmechanismen bei der ektope Parathormonproduktion gegeben. Zu den häufigsten mit paraneoplastischer Parathormonproduktion vergesellschafteten Tumoren gehören Lungenmalignome, gefolgt von Nierentumoren. Histologisch sind bei Lungentumoren die Plattenepithelkarzinome, bei den Tumoren anderer Lokalisation die Adenokarzinome am stärksten vertreten. Auch Sarkome werden vereinzelt beschrieben. Eine signifikante Differenz in der Altersverteilung oder dem Knochenbefund für primären oder ektope Hyperparathyreoidismus ließ sich nicht feststellen. Die Epithelkörperchen sind meist als unauffällig beschrieben. Von den Laborbefunden erscheint lediglich der Serumchloridspiegel hilfreich, der bei Werten unter 102 meq/l gegen ein Epithelkörperchenadenom zu sprechen scheint, was bei den 28 angegebenen Werten 18 mal zutraf.

Schließlich wird auf die Problematik der Parathormonbestimmung in Serum und Tumorgewebe von Malignompatienten eingegangen. Von besonderem Interesse für die Differentialdiagnose dürfte in Zukunft die von mehreren Autoren angenommene Heterogenität von ortho- und ektope gebildetem Parathormon sein. Die Untersuchung müßte hierzu mit Antiseren erfolgen, die zu verschiedenen Parathormonkomponenten unterschiedlicher Affinität aufweisen.

LITERATURVERZEICHNIS

ABOUAV M.D.; BERKOWITZ St.; KOLB F.O.
Reversible Hypercalcemia in masculinizing Hypernephroid Tumor
of the Ovary. Report of a Case.
New Engl. J. Med. 260: 1057-1062 (1959)

ALANIS B.; FLANAGAN J.F.
Myopathy and hypercalcemia occuring with carcinoma of the
Kidney.
J. Amer. Med. Ass. 171: 2076-2080 (1959)

ALBRIGHT F.
Case record of the Massachusetts General Hospital
(Case 27 461).
New Engl. J. Med. 225: 789-791 (1946)

ALBRIGHT F.; REIFENSTEIN E.C.
The parathyroid glands and metabolic bone disease.
The William & Wilkins Co. Baltimore 1948, p 92

ANDERSON J.; DENT C.E.; HARPER C.; PHILPOT G.R.
Effect of cortisone on calcium metabolism in sarcoidosis with
hypercalcemia; possibly antagonistic actions of cortisone and
vitamin D.
Lancet 2: 720-724 (1954)

ARNAUD C.D.; SIZEMORE G.; OLDHAM R.S.
Human parathyroid hormone: Glandular and secreted molecular
species.
Amer. J. Med. 50/5: 630-638 (1971)

ARNAUD C.D.; GOLDSMITH R.S.; SIZEMORE G.W.; OLDHAM R.S.
Med. Clin. N. Amer. 56: 937-940 (1972)

AZZOPARDI J.G.; WILLIAMS E.D.
Cancer (Philad.) 22: 274 (1968)

AZZOPARDI J.G.; WHITTAKER R.S.
Bronchial carcinoma and hypercalcemia.
J. Clin. Path. 22/6: 718-724 (1969)

AZZOPARDI J.G.; FREEMANN E.
Endocrine and metabolic disorders in bronchial carcinoma.
Brit. Med. J. 4/5734: 528-529 (1970)

AURBACH G.D.; POTTS J.T.jr.
Parathyroid hormone.
Amer. J. Med. 42: 1-8 (1967)

BACHMAN A.L.; SPROUL E.E.
Bull. N. Y. Acad. Med. 31: 146-148 (1955)

BAKER W.H.

Abnormalities in calcium metabolism in malignancy; Effects of hormone therapy.

Am. J. Med. 21: 714 (1956)

BAKER W.H.

New Engl. J. Med. 269: 801 (1963)

BELL N.H.; BARTTER F.C.

Transient reversal of hyperabsorption of calcium and of abnormal sensitivity of vitamin D in a patient with sarcoidosis during episode of nephritis.

Ann. intern. Med. 61: 702-710 (1964)

BENSON R.C.; LAWRENCE T.; RIGGS B.L. et al.

Immunoreactive forms of circulating parathyroid hormone in primary and ectopic hyperparathyroidism.

J. Clin. Invest. 54: 175 (1974)

BENSON R.C.; RIGGS B.L.; PICKARD B.M.; ARNAUD C.D.

Radioimmunoassay of parathyroid hormone in hypercalcemic patients with malignant disease.

Amer. J. Med. 56: 821-826 (1974)

BENVENISTI D.S.; SHERWOOD L.M.; HEINEMANN M.D.

Hypercalcemic crisis in patients with acute leucemia.

Am. J. Med. 46: 976-984 (1969)

BERNSTEIN D.S.; THORN G.W.; JACKSON J.H.

Hypercalcemia associated with sarcoidosis, hypernephroma and parathyroid adenoma: An unusual case with a nineteen-year follow up.

J. clin. Endocr. 25: 1436-1440 (1965)

BERSON S.A.; YALOW R.S.

Parathyroid hormone in plasma in adenomatous hyperparathyroidism, uremia and bronchogenic carcinoma.

Science 154: 907-909 (1966)

BERSON S.A.; YALOW R.S.

Immunochemical heterogeneity of parathyroid hormone in plasma.

J. Clin. Endocr. Metab. 28: 1037 (1968)

zit. n. WEINTRAUB

BLAIR A.J.; HAWKER Ch.D.; UTIGER R.D.

Ectopic hyperparathyroidism in a patient with metastatic hypernephroma.

Metabolism 22: 147-154 (1973)

BLEULER E.

Endokrinologische Psychiatrie.

Thieme, Stuttgart 1954

- BORM D.
Carcinom der linken Niere mit Zeichen eines primären Hyperparathyroidismus.
Endokrinologie 41: 291-297 (1961)
- BOUR H.; ROY Cl.
A propos de l'association d'un cancer du rein, d'une neuro-myopathie et d'une hypercalcémie avec hypophosphorémie.
Discussion d'une hyperparathyroïdie paraneoplasique.
Path. et Biol. (Sémaine des hôpitaux) 14: 723-732 (1966)
- BOWER B.F.; GORDAN G.S.
Ann. Rev. Med. 16: 83 (1965)
- BROWN J.W.jr.
Ann. Surg. 161: 746 (1965)
- BROWN J.W.
A case of pluriglandular syndrom: diabetes of bearded woman.
Lancet 2: 1022-1023 (1923)
- BUCKLE R.
Ectopic PTH syndrome, pseudohyperparathyroidism; Hypercalcemia of Malignancy.
Clinics in Endocrinology and Metabolism 3: 237-251 (1974)
- BUCKLE R.M.; McMILLAN M.D. et al.
Ectopic secretion of parathyroid hormone by a renal adenocarcinoma in a patient with hypercalcemia.
Brit. Med. J. 4/5737: 724-726 (1970)
- BÜRKI K.; COTTIR P.
Bestimmung der Vitamin-D-Aktivität beim Hypernephrom mit Hypercalcaemiesyndrom.
Helv. med. Acta 30: 615-627 (1963)
- BURR J.M.; FARRELL J.J.; HILLS A.G.
Sarcoidosis and hyperparathyroidism with hypercalcemia.
New Engl. J. Med. 261: 1271 (1959)
- CAMUS J.P.; LAVEANT-HEBRARD C.
L'Hypercalcémie d'origine tumorale.
Cancer et Glandes Endocrines 217-235
- CAREY V.C.
Hypercalcemia and bronchogenic carcinoma.
Amer. Rev. resp. Dis. 85: 258-260 (1962)
- Case records of the MGH (case 39061)
New Engl. J. Med. 248: 248 (1953)
- Case records of the MGH (case 43161)
New Engl. J. Med. 256: 750 (1957)

Case records of the MGH (case 9-1961)
New Engl. J. Med. 264: 242 (1961)

Case records of the MGH
New Engl. J. Med. 270: 898 (1964)

CAYLOR H.D.; NICKEL A.C.
Multiple Myeloma Simulating Hyperparathyroidism.
Ann. Surg. 97: 823 (1933)

CONNOR T.B.; THOMAS W.C.; HOWARD J.E.
The Etiology of hypercalcemia associated with lung carcinoma.
J. Clin. Invest. 35: 697-698 (1956)

DAVID N.J.; VERNER J.V.; ENGEL F.L.
The diagnostic spectrum of Hypercalcemia: Case reports and discussion.
Amer. J. Med. 33: 88-110 (1962)

DEAN A.C.B.; LAMBIE A.T.; SHIUAS A.A.
Hypercalcemic crisis and squamous carcinoma of the renal pelvis.
Brit. J. Surg. 56: 375 (1969)

DENT C.E.; WATSON L.C.A.
Hyperparathyroidism and cancer.
Brit. Med. J. II: 218-221 (1954)

DENT C.E.; WATSON C.
Hyperparathyroidism and sarcoidosis.
Brit. Med. J. 1: 646-649 (1966)

ERSLEV A.J.
Anemia of chronic renal disease.
Arch. intern. Med. 126: 774-780 (1970)

FERENCZY A.; OKAGAKI T. et al.
Paraendocrine hypercalcemia in ovarian neoplasms.
Report of mesonephroma with hypercalcemia and review of literature.
Cancer 27/2: 427-433 (1971)

FREY L.
Pseudohyperparathyroidism with Carcinoma of Bronchus.
Brit. Med. J. 1: 301-302 (1962)

GARDNER B.; GRAHAM W.P.; GORDAN S. et al.
Calcium and phosphate metabolism in patients with disseminated breast cancer. Effect of androgens and of prednisone.
J. Clin. Endocr. 23: 1115-1124 (1963)

GAULT H.; KINSELLA T.D.
Carcinoma of lung with adrenal hyperfunction and hypercalcemia.
Canad. Med. Ass. J. 92: 317-324 (1965)

GOLD G.L.; SHNIDER B.I.

Some unusual syndromes associated with neoplastic disease.
Ann. Intern. Med. 51: 890 (1959)

GOLDBERG H.F.; TASHJIAN A.H. et al.

Renal adenocarcinoma containing a parathyroid hormone-like substance and associated with marked hypercalcemia.
Amer. J. Med. 36: 805-814 (1964)

GOLDHABER P.; ROTH S.I.; CIRULIS G.

The effect of parathyroid and other human tumours and tissues on bone resorption in tissue culture.
Cancer 24: 254-258 (1964)

GOLDSTEIN R.A.; ISRAEL H.L.; BECKER K.L.; MOOR Ch.F.

The infrequency of hypercalcemia in sarcoidosis.
Amer. J. Med. 51: 21-30 (1971)

GORDAN G.S.; EISENBERG E.; LOKEN H.F.; GARDNER B.; HAYASHIDA R.

Clinical endocrinology of parathyroid hormone excess.
Rec. Progr. Hormone Res. 18: 297 (1962)

GORDAN C.S.

Hypercalcemia of malignant disease.
Calif. Med. 107: 54-61 (1967)

GORDON D.A.

The extrarenal manifestations of hypernephroma.
Canad. Med. Ass. 88: 61 (1963)

GRAJOWER M.; BARZEL V.S.

Amer. J. Med. 61/1: 134-135 (1976)

O'GRADY A.; LEONARD J.; MORSE M.D.

Parathyroid Hormone-secreting renal carcinoma associated with hypercalcemia and metabolic alkalosis.
Ann. Intern. Med. 63: 858 (1965)

GRIMES B.J.; FISHER B. and oth.

Steroid-resistant hypercalcemia and parathyroid hyperplasia in non-osseous cancer.
Acta endocr. 56/3: 510-520 (1967)

GORDON J.B.

Transplantated nuclei and cell differentiated.
Sci. Amer. 219: 24-35 (1968)
zit. n. OMENN

GUTMAN et al.

Serum calcium, anorganic phosphorus and phosphatase activity in hyperparathyroidism, Paget's disease, multiple myeloma and neoplastic disease of the bone.
Arch. Intern. Med. 57: 379 (1936)

- GWINUP G.; SAYLE B.
Cortisone responsive hypercalcemia in hyperparathyroidism.
Ann. Intern. Med. 55: 1001 (1961)
zit. n. LAFFERTY
- HALLAUER W.; SCHIRMEISTER I.; OEHLERT W.
Hypercalcaemiesyndrom bei lymphoreticulärem Sarkom.
Med. Klinik 63: 379-381 (1968)
zit. n. THOMAS et al.
- HALVER B.
Acta Med. Scand. 179: 427 (1966)
zit. n. TRANSBOL
- HARRELL T.; FISHER S.
Blood chemical changes in Boeck's sarcoid with particular
reference to protein, calcium and phosphatase values.
J. clin. Invest. 18: 687-693 (1939)
- HARTMANN F.; LEHMANN H.
Hypercalcaemiesyndrom bei Sarcoidose der Epithelkörperchen.
Medizinische Klinik 68: 1365-1370 (1973)
- HELLSTRÖM J.
Acta Chir. Scand. 123: 377 (1962)
zit. n. SVANE
- HENNEMANN P.H.; DEMSEY E.F.; ALBRIGHT E.F.
Cause of hypercalcurie in sarcoid and its treatment with
cortisone and sodium phytate.
J. clin. Invest. 35: 1129 (1956)
- HODGKINSON A.
Hyperparathyroidism and cancer.
Brit. Med. J. 2: 444 (1964)
- HOREAU J.; GUNVEL J.
Le syndrom pseudo-hyperparathyroïdien des tumeurs sans
métastases osseuses.
Presse méd. 73: 3057-3060 (1965)
- Howard J.E.; CAREY R.A.; RUBIN P.S.; LEVINE M.D.
Diagnostic problems in patients with hypercalcemia.
Trans. A. Am. Phys. 62: 264 (1949)
- JACKSON W.P.V.
Lowering by prednisone of serum calcium in hyperparathyroidism.
Lancet 280: 893 (1961)
- JAFFE H.I.; BODANSKY A.
J. Mt. Sinai Hosp. 9: 901 (1942)
zit. n. MCGEOWN

- JORDAN G.W.
Serum calcium and phosphorus abnormalities in leucemia.
Am. J. Med. 41: 381-389 (1966)
- KATZ A.; KAPLAN L.; MASSRY S. and oth.
Primary hyperparathyroidism in patients with breast carcinoma.
Arch. Surg. 101: 582-585 (1970)
- KELLER R.T.; GOLDSCHNEIDER I.; LAFFERTY F.W.
J. Amer. med. Ass. 192: 782 (1965)
- KETMANN H.T. et al.
Biochemistry 10: 2779-87 (1971)
zit. n. REISS
- KIND H.
Psychische Störungen bei Hyperparathyroidismus.
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 200: 1-11 (1959)
zit. n. THOMAS et al.
- KLEMPA I. et al.
Präoperative Lokalisationstechnik bei Hyperparathyroidismus.
Münch. Med. Wschr. 119: 31 (1977)
- KLEMPERER P.
Parathyroid hyperplasia and bone destruction in generalised carcinomatosis.
Surg. Gyn. a Obstr. 36: 11 (1923)
- KNILL-JONES R.P.; BUCKLE R.M.; PARSONS V.; CALNE R.Y.;
WILLIAMS R.
Hypercalcemia and increased parathyroid hormone activity in a
primary hepatoma.
New Engl. J. Med. 282: 704-708 (1970)
- KNISELEY R.E.
Hypercalcemia associated with leukemia.
Arch. Intern. Med. 118: 14-16 (1966)
- KRACHT J.
Pathologie der ektopisch hormonbildenden Tumoren.
Med. Klin. 41-46 (1968)
- KRANE S.M.
New Engl. J. Med. 265: 953 (1961)
- KRONFIELD S.J.; REYNOLDS T.B.
Leucemia and hypercalcemia.
N. Engl. J. Med. 271: 399-401 (1964)
- KUHLENCORDT F.; LOZANO TONKIN C.; ALTENÄHR E.; KRUSE H.P.
Chron. Hyperparathyreoidismus bei multiplen Tumoren der Nebenschilddrüsen und Sarkoidose.
Schweiz. med. Wschr. 101: 609-15 (1971)

- LABHART A.
Endokrine Überfunktionssyndrome bei ektopischer Hormonbildung
(paraneoplastische Syndrome).
A. Labhart (ed.): Klinik der Inneren Sekretion 1035-1038
Springer, Berlin, New York 1971 b
- LAFFERTY F.W.; PEARSON O.H.
Skeletal, intestinal and renal calcium dynamics in hyper-
parathyroidism.
J. Clin. Endocr. Metab. 23: 891 (1963)
- LAFFERTY F.W.
Pseudohyperparathyroidism.
Medicine 45: 247-260 (1966)
- LAMBERG B.A.; PELKONEN R.; FRICK M.H.
Hypercalcemia in renal carcinoma.
Report of a case.
Acta med. scand. 176: 187 (1964)
- LAWSON D.E.M.; FRASER D.R.; KODICEK E.
Identification of 1,25 dihydroxycholecalciferol, a new Kidney
hormone controlling calcium metabolism.
Nature (Lond.) 230: 228-230 (1971)
- LEWIS M.G.; LOUGHRIDGE L.W.; PHILLIPS T.M.
Immunological studies in nephrotic syndrome associated with
extrarenal malignant disease.
Lancet II: 134-135 (1971)
- LIEF, BOGARTZ; KOERNER
Sarcoidosis and primary hyperparathyroidism.
Amer. J. Med. 47/5: 825-830 (1969)
- LIPSETT M.B. and oth.
Humoral syndromes associated with nonendocrine tumors.
Ann. Intern. Med. 61: 733 (1964)
- LEMON H.M.
Abnormal circulating parathormone activity in advanced cancer.
Proc. Soc. Am. Assn. Cancer Res. 3: 338 (1962)
- LOEBEL A.S.; WALKOFF Ch.S.
Hypercalcemia in neoplastic disease without bone metastases.
N. Y. St. J. Med. 62: 101-104 (1962)
- LOHRENZ F.N.
Parathyroid hormone measurements in Hyperparathyroidism and
hypercalcemia due to nonparathyroid cancers.
Wisc. med. J. 70/6: 159-161 (1971)
- LOUGHRIDGE L.W.; LEWIS M.G.
Nephrotic syndrome in malignant disease of non-renal origin.
Lancet I: 256-259 (1971)
zit. n. STUDER

LUCAS P.F.

Acute hypercalcemia from carcinomatosis without bone metastasis.

Brit. Med. J. I: 1330-1331 (1960)

LYTTON B.; ROSOF B.; EVANS J.S.

Parathyroid hormone-like activity in a renal carcinoma producing hypercalcemia.

J. Urol. (Baltimore) 93: 127-131 (1965)

MCCORT J.J.; WOOD R.H.; HAMILTON J.B.; EHRLICH D.E.
Sarcoidosis.

Arch. Intern. Med. 80: 293-321 (1947)

McGEOWN M.G.; MONTGOMERY D.A.D.

Multiple Myelomatosis simulating Hyperparathyroidism.

Brit. Med. J. 1: 86 (1956)

MAGNENAT P.; PERRET C.

Pankreascarcinom mit Hypercalcaemie.

Gastroenterologia 96: 197-202 (1961)

MASON R.L.; SHIELDS W.

Metastatic Carcinoma Simulating Hyperparathyroidism.

Am. J. Path. vol. VII: 415-421 (1931)

MASSARO D.

Persistent hypercalcemia associated with bronchogenic carcinoma and primary chief-cell hyperplasia of the parathyroids.

Amer. Rev. resp. Dis. 85: 727-734 (1962)

MAWDSLEY C.; HOLMAN R.L.

Hypercalcemia in acute leucemia.

Lancet 1: 78-80 (1957)

MENGUY R.

Pseudohyperparathyroidism due to malignant melanoma.

Surg. Clin. N. Amer. 49: 49-56 (1969)

zit. n. THOMAS et al.

MELICK R.A.; MARTIN T.J.; HICKS J.D.

Parathyroid hormone production and malignancy.

Brit. Med. J.: 204-205 (1972)

MOOLTEN I.S.E.

Hyperparathyroidism in carcinoma of the bronchus.

J. Med. Soc. N.J. 67: 474-476 (1970)

zit. n. THOMAS

MOSES A.M.; SPENCER H.

Hypercalcemia in Patients with Malignant Lymphoma.

Ann. Intern. Med. 59: 531 (1963)

MUGGIA F.M.; HEINEMANN H.O.

Hypercalcemia associated with neoplastic disease.
Ann. intern. Med. 73/2: 281-290 (1970)

MUNSON P.L.; TASHJIAN A.H.

Evidence for parathyroid hormone in nonparathyroid tumors associated with hypercalcemia.
Cancer Res. 25: 1062-1067 (1965)

MYERS W.P.L.

Clinical Aspects and Management of Hypercalcemia.
Med. Clin. N. Amer. 40: 871 (1956)

MYERS W.P.L.

Hypercalcemia in neoplastic disease.
A.M.A. Arch. Surg. 80: 308-318 (1960)

NEIMAN R.S.

Hypercalcemia in undifferentiated leukemia.
Cancer 30: 942-944 (1972)

NOROIN B.E.C.

Effect of intravenous parathyroid extract on urinary ph, bicarbonate and electrolyte excretion.
Clin. sci. 19: 311 (1960)
zit. n. LAFFERTY

NOWOLAWSKI A.; KRAWZYNSKI K.; BRZOSKO W.I.; MADALINSKY K.
Tissue localisation of Australia antigen immune complexes in acute and chronic hepatitis and liver cirrhosis.

Amer. J. Path. 68: 31 (1972)
zit. n. STUDER

OMENN G.S.; ROTH S.I.; BAKER W.H.

Hyperparathyroidism associated with malignant tumors of non-parathyroid origin.
Cancer (Philad.) 24: 1004 (1969)

OMENN G.S.

Ectopic polypeptide hormone production by tumors.
Ann. Intern. Med. 72: 136 (1970)

OMENN G.S.

Ectopic Hormone Syndromes Associated with Tumors in Childhood.
Pediatrics 47: 613-622 (1971)

OTTENJANN R.

Akutes Hypercalcaemiesyndrom bei Pancoast-Tumor.
Med. Welt 1963: 1342-1346)

PEDERSEN K.O.

Coexistent sarcoidosis and hyperparathyroidism.
Acta med. scand. 182: 781-784 (1967)

PLIMPTON C.; GELLHORN M.D.

Hypercalcemia in malignant disease without evidence of bone-destruction.

Amer. J. Med. 21: 750-759 (1956)

POTTS B.

Parathyroid hormone: Sequence, Synthesis, Immunoassay Studies.

Am. J. Med. 50: 639-649 (1971)

POWELL D.; SINGER F.; MURRAY T.M.; MINKIN C.; POTTS J.T.
Nonparathyroid Humoral Hypercalcemia in patients with
neoplastic diseases.

New. Engl. J. Med. 289: 176-181 (1973)

PUTKONEN T.; HANNUKSELA M.; HALME H.

Calcium and phosphorus metabolism in sarcoidosis.

Acta med. scand. 177: 327-335 (1965)

RASMUSSEN H.; CRAIG L.C.

J. Am. Chem. Soc. 81: 5003-5008 (1959)

zit. n. REISS

RAWSON A.J.; SUNDERMAN F.W.

J.Clin. Invest. 27: 82 (1948)

zit. n. McGEOWN

REISS E.; CANTERBURY J.M.

Blood levels of parathyroid hormone in disorders of calcium metabolism.

Ann. Rev. Med. 24: 217-232 (1973)

RICE I.

Hypercalcämie beim Leydig-Tumor von Ratten.

Endocrinology 88/5: 1210-1216 (1971)

RIGGS B.L.; ARNAUD C.D.; REYNOLDS J.C.

Immunologic differentiation of primary hyperparathyroidism
from hyperparathyroidism due to nonparathyroid cancer.

J. Clin. Invest. 50: 2079-2083 (1971)

ROOF B.S.; CARPENTER B.

Some thoughts on the nature of ectopic parathyroid hormones.

Amer. J. Med. 50/5: 686-691 (1971)

ROTH I.

Die paraneoplastischen Syndrome.

Hippokrates (Stuttgart) 44: 18-38 (1973)

ROTH S.I.

New Engl. J. Med. 270: 902 (1964)

zit. n. AZZOPARDI et al.

SAMAAN N.A.; HICKEY R.C.; SETHI M.R. et al.

Hypercalcemia in patients with known malignant disease.

Surgery 80/3: 382-389 (1976)

SAMUELSSON S.M.; WERNER I.

Hepatic carcinoma simulating Hyperparathyroidism.
Acta Med. Scand. 173/5: 539-547 (1963)

SEIFERT G.; SEEMANN N.

Paraneoplastisches Hypercalcaemiesyndrom bei Ovarialcarcinom.
Dtsch. Med. Wschr. 24: 1104-1107 (1967)

SHERWOOD L.M.; O'RIORDAN J.L.H.; AURBACH G.D.; POTTS J.T.

Production of parathyroid hormone by non-parathyroid tissue.
J. Clin. Endocr. 27: 140-146 (1967)

SIEGENTHALER W.

Klin. Pathophysiologie.

Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1970, S. 301-304

SINGER F.R.; POWELL D.; MINKIN C.; BETHONE J.E.

Hypercalcemia in reticulum cell sarcoma without hyperparathyroidism or skeletal metastases.
Ann. intern. Med. 78: 365-369 (1973)

SNAPPER I.; YARVIS J.J.; FREUND H.R.; GOLDBERG A.F.

Hyperparathyroidism in identical twins, one of them suffered concomitantly of Boeck's sarcoidosis.
Metabolism 7: 671-680 (1958)

SNEDECOR P.A.; BAKER H.W.

Pseudohyperparathyroidism due to malignant tumors.
Cancer 17: 1492-1496 (1964)

SCHATTEN W.E.; SHIP A.G.

Syndrome resembling hyperparathyroidism associated with squamous cell carcinoma.
Ann. Surg. 148: 890-894 (1958)

SCHMUZIGER P.; FLURY R.

Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels beim multiplen Myelom.
Schweiz. med. Wschr. 92: 1085 (1962)

SCHWARZ G.; HOFFMEISTER W.; LOEWE K.R.

Ein bisher unbekannter Mechanismus der Entstehung von Hypercalcaemien bei der Leukaemie.
Dtsch. med. Wschr. 91: 2153-2156 (1966)

SMITH J.P.; BORONOW R.C.; MORE J.

Hypercalcemia accompanying ovarian mesonephroma without skeletal metastasis.
Sth. med. J. (Bgham, Ala.) 61: 375-378 (1968)

SVANE S.

Hypercalcemia in malignant disease without evidence of bone destruction. A case simulating acute hyperparathyroidism.
Acta Med. Scand. 175: 353-357 (1964)

STEWART G.S.; BOWEN H.F.

Urinary phosphate excretion factor of parathyroid gland extracts: hormone or artefact?

Endocrinology 51: 80 (1952)

STONE G.E.; WATERHOUSE Ch.R.; TERRY R.

Hypercalcemia of malignant disease: Case report and a proposed mechanism of etiology.

Ann. Intern. Med. 54: 977-985 (1961)

STRICKLAND N.J.; BOLD A.M.; MEDD W.E.

Bronchial carcinoma with Hypercalcemia simulating cerebral metastases.

Brit. Med. J. 3: 590-592 (1967)

STUDER H.; QUINODOZ J.M.

Hypercalcémie et cancer du sein.

Schweiz. Med. Wschr. 90: 126-132 (1960)

STUDER H.; STAUB J.J.; WYSS F.

Klinische und metabolische Fernwirkungen maligner Tumoren.

Schweiz. med. Wschr. 101: 446-451 (1971)

STUDER H.

Paraneoplastische Syndrome

Schweiz. Med. Wschr. 103:41, S. 1429 (1973)

TASHJIAN A.H.; LEVINE L.; MUNSON P.L.

Immunochemical identification of parathyroid hormone in non-parathyroid neoplasms associated with hypercalcemia.

J. Exp. Med. 119: 467 (1964)

TAYLOR D. M.; SIEMSEN A.W.

Bronchogenic carcinoma simulating Hyperparathyroidism.

Arch. intern. Med. 115/1: 67-73 (1965)

THOMAS C.; WINDT T.; GROM E.

Haematologische und endokrine Formen des paraneoplastischen Syndroms.

C. Thomas (ed.), Schattauer, Stuttgart, New York 1974

THOMAS W.C.; CONNOR T.B.; MORGAN H.G.

Some observations on patients with hypercalcemia exemplifying problems in differential diagnosis especially in hyperparathyroidism.

J. Lab. Clin. Med. 52: 11 (1958)

THOMAS W.C.; CONNOR T.B.; MORGAN H.G.

Diagnostic considerations in hypercalcemia.

New. Engl. Med. J. 260: 591 (1959)

THOMSON W.H.F.

Hypercalcemia associated with adenocarcinoma of kidney without demonstrable bone lesions.

Brit. Med. J. 2/5516: 745-746 (1966)

TRANSBOL I.; HALVER B.

Relation of renal glycosuria and parathyroid function in hyperclacemic sarcoidosis.

J. clin. Endocr. 27: 1193-1196 (1967)

TRANSBOL I.; HORNUM P.; HAHNEMANN I.

Tubular reabsorption of calcium in the differential diagnosis of hypercalcemia.

Acta Med. Scand. 188/6: 505-522 (1970)

TREMBLAY R.E.; ANSELL J.S.

Carcinoma of the Kidney simulating hyperparathyroidism.

J. Urol. 91: 10-13 (1964)

TURKINGTON R.W.; GOLDMAN J.; RUFFNER B.W.; DOBSON J.L.

Bronchogenic carcinoma simulating hyperparathyroidism.

Cancer 19: 406 (1966)

UEHLINGER E.

Hypercalcaemie-Syndrome

Münch. med. Wschr. 106: 692 (1964)

UEHLINGER E.

Paraneoplastische Syndrome

Almanach für die ärztliche Fortbildung

Lehmann, München, S. 17 (1966)

WEICHERT R.F.

Amer. J. Med. 49: 232 (1970)

WEINTRAUB B.D.; ROSEN S.W.

Competitive radioassays and specific tumor markers.

Metabolism 22/8: 1119-1127 (1973)

WILLS M.R.; McGOWAN G.K.

Plasma chloride levels in hyperparathyroidism and other hypercalcemic states.

Brit. Med. J. 1: 1153 (1964)

WILLIAMS R.H.

Textbook of Endocrinology

Fourth. ed. Philadelphia

W.B. Saunders Co. p. 854 (1968)

zit. n. MUGGIA

WINNACKER J.L.; BECKER K.L.; KATZ S.

Endocrine aspects of sarcoidosis.

New Engl. J. Med. 278: 427-434 , 483-492 (1968)

WINNACKER J.; BECKER K.L.; FRIEDLANDER M.; HIGGINS G.A.;

MOORE C.F.

Sarcoidosis and hyperparathyroidism.

Amer. J. Med. 46: 305-312 (1969)

WRONG O.; DAVIES H.E.
 Quart. J. Med. 28: 259 (1959)
 zit. n. GAULT

WYSS F.
 Innersekretorische Krankheitsbilder bei primär normalen
 endokrinen Drüsen.
 Schweiz. Med. Wschr. 94: 953 (1964)

WYSS F.; STUDER H.; STAUB J.J.
 Ektopische Hormonbildung
 Internist 12: 215-219 (1971)

ZIDAR B.L.; SHADDUCK R.K.; WINKELSTEIN A. et al.
 Acute myeloblastic leucemia and hypercalcemia. A case of
 probable ectopic parathyroid hormone production.
 New Engl. J. Med. 295/13: 692-694 (1976)

ZIEGLER R.; MINNE H.; BELLWINKEL S.; FRÖHLICH D.
 Hypercalcaemie-Syndrome und hypercalcaemische Krise.
 Dtsch. med. Wschr. 98: 276-283 (1973)

ZIEGLER R.; MINNE H.; RAUE F.; NOBBE F.; HERFARTH Ch.
 Grenzsituationen des Hyperparathyroidismus: ektopischer
 Adenomsitz und paraneoplastische Parathormonsekretion.
 Verhandlungen der dtsh. Ges. f. inn. Med. 82. Kongr.:
 1885-1887 (1976)

Lebenslauf

Am 15. Oktober 1946 wurde ich als Tochter des damaligen Medizinstudenten und jetzigen Facharztes Dr. Herbert Hammerl und seiner Ehefrau, der Opernsängerin Ruth Gierisch, in München geboren.

Die Schule besuchte ich in Zittau und Frankenberg in Sachsen, 1965 bestand ich an der Erweiterten Oberschule in Frankenberg das Abitur. Nach der erneuten Übersiedlung meiner Eltern nach Bayern legte ich am Luitpold-Gymnasium in München nochmals die Reifeprüfung ab und begann das Medizinstudium im Wintersemester 1965/66 an der Universität München. Dort bestand ich im Jahre 1971 das Medizinische Staatsexamen.

Zur Zeit befinde ich mich in der internistischen Facharztweiterbildung im Nymphenburger Krankenhaus des III. Ordens in München.

